



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CARACTERIZACIÓN INMUNOLÓGICA DE
ENSAYOS DE FLUJO LATERAL PARA LA
DETECCIÓN DE METALES PESADOS EN
MUESTRAS BIOLÓGICAS HUMANAS:
REVISIÓN DE ALCANCE

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN INMUNOLOGÍA

SHARON LISSET ARCE GANTO

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

DRA. MARIA LISSETH EGUILUZ MOYA

CO ASESOR

DR. JAIME ALONSO ROSALES RIMACHE

JURADO DE TESIS

MG. MARIE ANGELIQUE GABRIELA LAZO BETETTA

PRESIDENTE

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

VOCAL

DR. JOHNY CESAR PONCE CANCHIHUAMAN

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mis queridos padres, quienes con su amor, enseñanzas y ejemplo me han guiado siempre. Mamá, aunque ya no estés conmigo físicamente, tu fuerza y cariño permanecen en mi corazón en cada logro y desafío.

Papá, gracias por tu apoyo constante y por ser mi pilar inquebrantable.

A ambos, mi gratitud eterna por inculcarme valores de perseverancia y dedicación que hicieron posible este sueño.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a mi asesora de tesis, Dra Maria Eguiluz Moya, por su invaluable orientación, apoyo continuo y paciencia durante todo el proceso. Su experiencia y dedicación han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Expreso mi sincero agradecimiento al PhD Jaime Rosales Rimache por su valiosa experiencia, así como por sus sugerencias y críticas constructivas, las cuales han enriquecido significativamente esta investigación.

A mi familia, por su amor incondicional y apoyo durante todo el tiempo que he dedicado a este proyecto. Su comprensión y aliento han sido mi mayor fuente de motivación.

A mis amigos y compañeros de clases, por su compañerismo y por compartir momentos tanto de desafíos como de alegrías. Su apoyo y camaradería han sido muy importantes para mí.

Finalmente, agradezco a Prociencia por proporcionar los recursos y el entorno necesarios para llevar a cabo esta investigación.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis financiada por el Programa Nacional de Investigación Científica y Estudios Avanzados, PROCENCIA-CONCYTEC, bajo la Convocatoria De Proyectos De Investigación Aplicada E041-2022-02 [Contrato N° PE501078024-2022-PROCENCIA]



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	ARCE GANTO SHARON LISSET

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **CARACTERIZACIÓN INMUNOLÓGICA DE ENSAYOS DE FLUJO LATERAL PARA LA DETECCIÓN DE METALES PESADOS EN MUESTRAS BIOLÓGICAS HUMANAS: REVISIÓN DE ALCANCE**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRA EN INMUNOLOGÍA** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	EGUILUZ MOYA MARIA LISSETH	EPGVAC	ASESOR
2.	ROSALES RIMACHE JAIME ALONSO	EPGVAC	CO ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **16%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3018268909**; fecha de entrega: **07-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 07 de setiembre de 2026**

Firma del asesor
Nº DNI: 43173085
ORCID: 0000-0002-5370-6176

Firma del Co-asesor
Nº DNI: 41111704
ORCID: 0000-0002-1665-2332

ÍNDICE

RESUMEN
ABSTRACT

INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	8
III. MARCO TEÓRICO	9
IV. METODOLOGÍA.....	22
<i>Protocolo y registro</i>	22
<i>Criterios de elegibilidad</i>	23
<i>Fuentes de información</i>	24
<i>Estrategias de búsqueda</i>	25
<i>Estrategias de búsqueda para Scopus</i>	26
<i>Estrategias de búsqueda para Embase</i>	27
<i>Evaluación del cumplimiento PRISMA-ScR</i>	29
<i>Gestión de datos</i>	29
V. RESULTADOS	33
<i>Objetivo específico 1</i>	41
<i>Objetivo específico 2</i>	42
<i>Objetivo específico 3</i>	44
<i>Objetivo específico 4</i>	46
<i>Objetivo específico 5</i>	47
VI. DISCUSIONES	54
VII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	56
VIII. CONCLUSIONES.....	58
IX. RECOMENDACIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

RESUMEN

La exposición a metales pesados constituye un problema relevante de salud pública debido a sus efectos adversos sobre diversos sistemas fisiológicos, incluido el sistema inmunológico. En este contexto, el desarrollo de ensayos inmunológicos basados en anticuerpos, en particular los ensayos de flujo lateral, ha adquirido relevancia para la detección de la exposición humana a estos contaminantes en muestras biológicas, debido a su capacidad de proporcionar resultados rápidos y su potencial aplicación en el punto de atención.

El objetivo de la presente revisión de alcance fue caracterizar inmunológicamente los ensayos de flujo lateral empleados para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas, considerando los principios de reconocimiento antígeno–anticuerpo que sustentan su diseño, desempeño analítico y aplicabilidad.

Se realizó una revisión de alcance de la literatura científica publicada entre los años 2000 y 2025, incluyendo estudios que describieran el desarrollo, la aplicación y la evaluación del desempeño de ensayos inmunológicos de flujo lateral, orientados a la detección de metales pesados en matrices biológicas humanas.

Los resultados evidencian que, debido a la naturaleza no inmunogénica de los metales pesados, las plataformas inmunológicas reportadas se basan predominantemente en formatos de inmunoensayo competitivo, sustentados en conjugados metal–proteína y anticuerpos específicos. Los ensayos de flujo lateral constituyen el formato más frecuentemente empleado, reportándose límites de detección compatibles con niveles de exposición ambiental y ocupacional

relevantes, así como tiempos de respuesta adecuados para su uso como pruebas de cribado en contextos de punto de atención.

No obstante, se identifican limitaciones importantes, entre ellas la escasa validación clínica, la heterogeneidad metodológica y los desafíos inmunológicos asociados a la especificidad y reactividad cruzada frente a metales estructuralmente similares, así como a la interferencia de matrices biológicas complejas.

En conclusión, los ensayos inmunológicos de flujo lateral para la detección de metales pesados representan un campo en desarrollo con avances prometedores desde la perspectiva inmunológica y su aplicabilidad en el punto de atención. Sin embargo, resulta necesario fortalecer su consolidación mediante estudios de validación clínica y procesos de estandarización metodológica, a fin de optimizar su aplicación en la vigilancia de la exposición humana a metales pesados y la protección de la salud pública.

PALABRAS CLAVE: Inmunoensayos; Ensayos de flujo lateral; Metales pesados; Atención en el punto de atención; Inmunoensayo competitivo.

ABSTRACT

Exposure to heavy metals represents a relevant public health problem due to its adverse effects on multiple physiological systems, including the immune system. In this context, the development of antibody-based immunoassays, particularly lateral flow assays, has gained relevance for the detection of human exposure to these contaminants in biological samples, owing to their ability to provide rapid results and their potential application at the point of care.

The aim of this scoping review was to immunologically characterize lateral flow assays used for the detection of heavy metals in human biological samples, considering the antigen–antibody recognition principles that underpin their design, analytical performance, and applicability.

A scoping review of the scientific literature published between 2000 and 2025 was conducted, including studies that described the development, application, and performance evaluation of lateral flow immunoassays targeting the detection of heavy metals in human biological matrices.

The results indicate that, due to the non-immunogenic nature of heavy metals, the reported immunological platforms predominantly rely on competitive immunoassay formats, supported by metal–protein conjugates and specific antibodies. Lateral flow assays represent the most frequently employed format, reporting detection limits compatible with relevant environmental and occupational exposure levels, as well as response times suitable for their use as screening tools in point-of-care settings.

Nevertheless, important limitations were identified, including limited clinical validation, methodological heterogeneity, and immunological challenges related to specificity and cross-reactivity toward structurally similar metals, as well as interference from complex biological matrices.

In conclusion, lateral flow immunoassays for the detection of heavy metals constitute a developing field with promising advances from an immunological perspective and potential applicability at the point of care. However, further efforts are required to strengthen their consolidation through clinical validation studies and methodological standardization processes, in order to optimize their application in monitoring human exposure to heavy metals and protecting public health.

KEYWORDS: Immunoassays; Lateral Flow Assays; Heavy Metals; Point-of-Care Testing; Competitive Immunoassay.

INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

La detección inmunológica de metales pesados se fundamenta en el principio de que estos iones, pese a su bajo peso molecular, pueden comportarse como haptenos al ser conjugados a proteínas portadoras, generando una respuesta inmune específica. Este enfoque permitió el desarrollo de inmunoensayos competitivos capaces de reconocer complejos metal–proteína en matrices biológicas humanas.

Blake et al. (1996) demostraron que la conjugación de complejos metal–quelato a proteínas transportadoras permitía inducir la producción de anticuerpos específicos contra metales como el plomo, estableciendo las bases conceptuales para la detección inmunológica de iones metálicos.(1) Posteriormente, Liu et al. (2007) desarrollaron anticuerpos monoclonales dirigidos contra complejos plomo–EDTA, evaluando su afinidad y especificidad frente a otros cationes divalentes, y resaltando la importancia de la caracterización inmunoquímica en el diseño del inmunoensayo.(2)

En el caso del mercurio, Wang et al. (2011) produjeron anticuerpos policlonales específicos contra complejos Hg^{2+} –proteína y analizaron su desempeño en inmunoensayos competitivos, destacando que la estabilidad del conjugado inmunológico y el control de la reactividad cruzada constituyen factores determinantes para la confiabilidad del ensayo.(3) De manera similar, Chen et al. (2018) estudiaron anticuerpos anti- Cd^{2+} y demostraron que pequeñas variaciones en la estructura del complejo metal–ligando pueden modificar significativamente la afinidad y especificidad del reconocimiento inmunológico.(4)

La aplicación de estos principios al formato de flujo lateral fue consolidada por Zhang et al. (2015), quienes desarrollaron un ensayo inmunocromatográfico competitivo para la detección de plomo en sangre, empleando anticuerpos monoclonales y evaluando parámetros como sensibilidad, especificidad y estabilidad del sistema inmunológico en matrices biológicas.(5) Más recientemente, Sun et al. (2020) optimizaron ensayos de flujo lateral fluorescentes para la cuantificación de plomo en sangre humana, profundizando en la cinética de unión anticuerpo–hapteno y en la reproducibilidad del dispositivo.(6)

En el ámbito latinoamericano, aunque la producción específica sobre inmunoensayos para metales es limitada, se han realizado aportes relevantes en el campo del inmunodiagnóstico de moléculas de bajo peso molecular. González-Techera et al. (2015), desde Uruguay, analizaron los principios de diseño de inmunoensayos para haptenos, enfatizando la importancia de la orientación del conjugado y la preservación del epítipo funcional durante la inmovilización en membranas de nitrocelulosa, aspectos fundamentales en el desarrollo de ensayos de flujo lateral.(7)

Asimismo, Pires et al. (2014), en Brasil, evaluaron parámetros de afinidad y reactividad cruzada en inmunoensayos dirigidos a compuestos de bajo peso molecular, subrayando la necesidad de estudios inmunoquímicos detallados para garantizar especificidad diagnóstica en matrices biológicas complejas.(8) De igual manera, Rivas et al. (2011), en México, abordaron la optimización de plataformas inmunológicas rápidas, destacando la estabilidad inmunoquímica y la consistencia

del reconocimiento molecular como elementos centrales del desempeño del ensayo.(9)

1.2.Planteamiento del problema

La exposición crónica a metales pesados como plomo (Pb), cadmio (Cd), mercurio (Hg) y arsénico (As) constituye un problema persistente de salud pública debido a su capacidad de bioacumulación y a sus efectos inmunotóxicos documentados en poblaciones expuestas (10–12). Diversos estudios han demostrado que estos metales pueden inducir alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa, modificar la producción de citocinas, generar estrés oxidativo e interferir en mecanismos de regulación celular, contribuyendo a estados inflamatorios crónicos y disfunción inmunológica (13–15).

Desde una perspectiva inmunológica, estos efectos se explican por la capacidad de los metales pesados para inducir estrés oxidativo mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que activa vías de señalización intracelular como NF- κ B y MAPK, promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias y favoreciendo estados de inflamación crónica de bajo grado (13–15). Asimismo, estos metales presentan alta afinidad por grupos sulfhidrilo (-SH) de proteínas celulares, alterando su estructura y función, lo que conduce a la formación de complejos metal–proteína. Estos complejos pueden comportarse como neoantígenos, capaces de ser procesados por células presentadoras de antígeno, desencadenando activación de linfocitos T y B y, en algunos casos, ruptura de la tolerancia inmunológica con el desarrollo de respuestas autoinmunes (14–16).

Adicionalmente, se ha descrito que la exposición a metales pesados interfiere con funciones clave de la inmunidad innata, incluyendo la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos, así como la maduración y capacidad de presentación antigénica de células dendríticas. En la inmunidad adaptativa, estos metales pueden alterar la proliferación y diferenciación de linfocitos, modificar el equilibrio de subpoblaciones T (Th1/Th2/Th17) y afectar la producción de inmunoglobulinas, generando un estado de desregulación inmunológica que puede manifestarse tanto como inmunosupresión como inflamación persistente (14–16).

En el ámbito del monitoreo biológico, el inmunodiagnóstico se ha consolidado como un enfoque estratégico desde la perspectiva inmunológica para la detección específica de analitos de bajo peso molecular en matrices humanas. En el caso de los metales pesados, su naturaleza no inmunogénica exige estrategias de conjugación a proteínas transportadoras para inducir la producción de anticuerpos específicos, lo que permite el desarrollo de inmunoensayos competitivos basados en el reconocimiento antígeno–anticuerpo (16,17).

Los ensayos de flujo lateral (LFA) representan una de las plataformas más relevantes dentro del inmunodiagnóstico en el punto de atención. Estos dispositivos integran anticuerpos específicos inmovilizados sobre membranas de nitrocelulosa y sistemas de detección que permiten la visualización rápida de resultados. En el caso de analitos pequeños como los iones metálicos, se emplean formatos competitivos en los cuales la señal es inversamente proporcional a la concentración del analito presente en la muestra (18,19).

Desde el punto de vista inmunológico, el desempeño de estos ensayos depende de variables críticas como la afinidad del anticuerpo, la estabilidad del conjugado metal–hapteno, la orientación del epítipo y el control de la reactividad cruzada frente a iones estructuralmente similares. La optimización de estos parámetros es determinante para garantizar sensibilidad analítica, especificidad y reproducibilidad del dispositivo (20,21).

Asimismo, la aplicación de LFA en matrices biológicas humanas introduce desafíos adicionales relacionados con interferencias proteicas, variaciones en el pH y posibles interacciones con componentes endógenos que pueden modificar la cinética de unión antígeno–anticuerpo. La adecuada caracterización inmunológica del sistema resulta esencial para asegurar su desempeño clínico (22).

A pesar del crecimiento sostenido en el desarrollo de dispositivos de flujo lateral dirigidos a la detección de metales pesados en muestras humanas, la literatura disponible muestra heterogeneidad en la descripción de los fundamentos inmunológicos que sustentan estos ensayos. Muchos reportes priorizan la demostración operativa del dispositivo, sin profundizar en aspectos como constante de afinidad, perfiles de especificidad o estabilidad inmunoquímica (23). Esta dispersión limita la consolidación de criterios técnicos estandarizados que orienten su diseño y validación.

En consecuencia, existe una necesidad científica de caracterizar sistemáticamente los principios inmunológicos que fundamentan los ensayos de flujo lateral aplicados a la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas. Abordar esta brecha

permitirá fortalecer el desarrollo racional de estas herramientas como dispositivos principales de inmunodiagnóstico en el punto de atención.

1.3. Justificación

La presente revisión de alcance se justifica por la necesidad de identificar y sistematizar la evidencia científica disponible sobre la caracterización inmunológica de los ensayos de flujo lateral aplicados a la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas. Si bien estos dispositivos han mostrado un desarrollo creciente en el ámbito del diagnóstico en el punto de atención, la información relacionada con sus fundamentos inmunológicos se encuentra dispersa y no ha sido integrada de manera estructurada.

Dado que los metales pesados actúan como haptenos, el desempeño de estos ensayos depende de procesos inmunológicos específicos, como el diseño del conjugado metal–proteína, la producción de anticuerpos de adecuada afinidad y especificidad, y el control de la reactividad cruzada. La comprensión de estos elementos resulta esencial para interpretar correctamente la capacidad de reconocimiento molecular que sustenta los formatos competitivos utilizados en los dispositivos de flujo lateral.

En este contexto, la revisión permitirá mapear el estado actual del conocimiento, identificar fortalezas y limitaciones en la caracterización inmunológica de estos sistemas, y establecer bases conceptuales que orienten futuras investigaciones y procesos de validación clínica. De este modo, se contribuirá al fortalecimiento del

inmunodiagnóstico en el punto de atención como estrategia relevante para la vigilancia de la exposición humana a metales pesados.

1.4.Pregunta de investigación

¿Cuál es la evidencia científica disponible sobre la caracterización inmunológica de los ensayos de flujo lateral empleados para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas, en términos de sus principios de reconocimiento inmunológico, especificidad, afinidad y principales limitaciones, según publicaciones entre los años 2000 y 2025?

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Caracterizar inmunológicamente la evidencia científica publicada entre los años 2000 y 2025 sobre los ensayos de flujo lateral empleados para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas, en el contexto de su aplicación como pruebas inmunológicas en el punto de atención, mediante una revisión de alcance.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar los ensayos inmunológicos de flujo lateral reportados en la literatura científica entre los años 2000 y 2025 para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas.
- Describir los principios inmunológicos que sustentan estos ensayos, incluyendo el diseño de haptenos, la conjugación metal–proteína, los mecanismos de reconocimiento antígeno–anticuerpo y los formatos competitivos empleados.
- Describir las características inmunológicas reportadas, tales como afinidad, especificidad, reactividad cruzada y estabilidad del sistema inmunoquímico.
- Caracterizar el desempeño analítico reportado en los estudios, considerando parámetros como sensibilidad, especificidad diagnóstica, límite de detección y tiempo de respuesta.

- Mapear las principales limitaciones inmunológicas y desafíos metodológicos identificados en la literatura respecto al uso de ensayos de flujo lateral en matrices biológicas humanas.

III. MARCO TEÓRICO

3.1 Metales pesados y daño inmunológico en la salud humana

Los metales pesados, particularmente el plomo (Pb), cadmio (Cd), mercurio (Hg) y arsénico (As), constituyen contaminantes ambientales persistentes de alta relevancia en salud pública debido a su toxicidad acumulativa, su larga vida media biológica y la limitada capacidad del organismo humano para eliminarlos eficazmente. La exposición humana ocurre principalmente por vía oral, inhalatoria o cutánea, tras lo cual estos metales se distribuyen en sangre y tejidos diana como hígado, riñón, sistema nervioso y órganos linfoides secundarios (24–28).

Además de los efectos neurotóxicos, nefrotóxicos y cardiovasculares ampliamente documentados, existe evidencia creciente de que los metales pesados alteran de manera significativa la homeostasis del sistema inmunológico, afectando tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Estas alteraciones pueden manifestarse como inmunosupresión, inflamación crónica, hipersensibilidad o fenómenos de autoinmunidad, dependiendo del metal, la dosis, la duración de la exposición y la susceptibilidad individual (29–33).

Desde el punto de vista inmunológico, los metales pesados no actúan como patógenos clásicos; sin embargo, interfieren con los mecanismos de defensa

mediante toxicidad celular directa, inducción de estrés oxidativo y alteración de rutas de señalización inmunitaria. Muchos metales pueden comportarse como haptenos, uniéndose a proteínas propias frecuentemente mediante enlaces con grupos sulfhidrilo y formando complejos metal–proteína que son reconocidos como extraños por el sistema inmunológico. Este proceso puede conducir a activación aberrante de linfocitos, producción de citocinas proinflamatorias y, en algunos casos, ruptura de la tolerancia inmunológica (34–37).

El plomo ha sido asociado con alteraciones en la maduración y función de linfocitos T y B, reducción de la producción de inmunoglobulinas y disminución de la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos. Asimismo, se ha descrito su capacidad para alterar el equilibrio de citocinas Th1/Th2, generando perfiles proinflamatorios o inmunosupresores según el nivel y la cronicidad de la exposición (38–41). El cadmio, por su parte, induce apoptosis de células inmunes, altera la homeostasis del calcio intracelular y compromete la función de células presentadoras de antígeno (APC), afectando la activación de la respuesta inmune adaptativa (42–45).

El mercurio, especialmente en sus formas orgánicas, se ha vinculado con fenómenos de autoinmunidad al promover activación policlonal de linfocitos y producción de autoanticuerpos. Estos efectos se explican por su alta afinidad por grupos sulfhidrilo y su capacidad para generar neoantígenos inmunológicamente activos (46–49). El arsénico interfiere con la diferenciación y maduración de células dendríticas, altera la señalización dependiente de NF- κ B y reduce la eficacia de la

inmunidad celular, incrementando la susceptibilidad a infecciones y trastornos inmunitarios (50–53).

3.2 Mecanismos de persistencia y modulación de la respuesta inmunológica inducidos por metales pesados

A diferencia de los agentes infecciosos, los metales pesados carecen de mecanismos activos de invasión, replicación o evasión inmunológica; sin embargo, su persistencia biológica se ve favorecida por la ausencia de reconocimiento directo por los receptores clásicos de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR). Esta limitación en el reconocimiento inicial reduce la activación de respuestas inmunes eficaces orientadas a su eliminación (54–57).

Una vez internalizados, los metales pueden acumularse en compartimentos celulares específicos, como mitocondrias y lisosomas, donde inducen daño oxidativo sostenido, disfunción metabólica y alteraciones en la señalización intracelular. Estas alteraciones afectan procesos clave como la fosforilación oxidativa, la producción de especies reactivas de oxígeno y la activación de factores de transcripción involucrados en la respuesta inflamatoria (58–61).

El daño celular inducido por metales pesados suele desarrollarse de forma gradual y subclínica, sin generar señales inflamatorias agudas claramente detectables. Como consecuencia, se favorecen estados de inflamación crónica de bajo grado, inmunosupresión progresiva o hipersensibilidad, configurando un escenario de

exposición crónica silenciosa que dificulta la detección temprana y la intervención oportuna (62–65).

Estos mecanismos refuerzan la necesidad de herramientas inmunodiagnósticas capaces de detectar exposición antes de manifestaciones clínicas.

3.3 Matrices biológicas humanas

La evaluación de la exposición a metales pesados en humanos se realiza mediante el análisis de diversas matrices biológicas, entre ellas sangre, orina, cabello, uñas, saliva y sudor. Cada una de estas matrices proporciona información complementaria sobre la carga corporal total, la cinética del metal y el tipo de exposición, ya sea aguda, subaguda o crónica (66–70).

La sangre es una de las matrices más empleadas en estudios inmunotoxicológicos, ya que refleja exposiciones recientes y permite correlacionar concentraciones de metales con alteraciones inmunológicas sistémicas, como cambios en poblaciones celulares, niveles de citocinas o marcadores inflamatorios. La orina se utiliza ampliamente para evaluar procesos de eliminación y exposición acumulada, siendo especialmente útil para metales con excreción renal predominante (71–74).

Matrices como cabello y uñas permiten estimar exposiciones crónicas a largo plazo debido a su crecimiento continuo; no obstante, están más expuestas a contaminación externa y requieren protocolos de limpieza y validación rigurosos. Otras matrices emergentes, como saliva y sudor, han sido exploradas por su carácter no invasivo y su potencial compatibilidad con estrategias de diagnóstico en el punto de atención (75–78).

La elección de la matriz biológica condiciona de manera directa la factibilidad técnica y operativa de implementar pruebas POC, dado que algunas matrices requieren procedimientos invasivos, volúmenes elevados de muestra o pretratamientos complejos, mientras que otras se adaptan mejor a enfoques descentralizados, rápidos y de bajo costo. Esta consideración es clave en el desarrollo y evaluación de nuevas tecnologías diagnósticas aplicadas al biomonitoreo de metales pesados.

3.4 Métodos convencionales para la detección de metales pesados

Las técnicas instrumentales continúan siendo el estándar de referencia para la detección y cuantificación de metales pesados en muestras biológicas humanas debido a su elevada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad. Entre las más empleadas se encuentran la espectrometría de absorción atómica (AAS), la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) y la fluorescencia de rayos X (XRF) (71–75).

La AAS permite la cuantificación de metales individuales mediante la absorción de radiación por átomos libres en estado gaseoso. Aunque es una técnica precisa y ampliamente validada, requiere pretratamiento de la muestra, reactivos específicos y equipamiento de laboratorio especializado. La ICP-MS es considerada una de las técnicas más sensibles disponibles, con capacidad de análisis multielemental a niveles traza y ultratrazas, lo que la convierte en una herramienta clave en estudios de biomonitoreo. No obstante, su elevado costo y la necesidad de infraestructura y personal especializado limitan su aplicación fuera de laboratorios centralizados (76–79).

La XRF ofrece una alternativa no destructiva y de mínima preparación de muestra; sin embargo, presenta menor sensibilidad en matrices biológicas complejas. Estas limitaciones logísticas, económicas y técnicas han impulsado el desarrollo y la exploración de enfoques alternativos, entre ellos las pruebas inmunológicas en el punto de atención, orientadas a facilitar la vigilancia poblacional y el diagnóstico temprano de la exposición a metales pesados (80–83).

3.5 Diagnóstico en el punto de atención y su relevancia inmunológica

Las pruebas inmunológicas en el punto de atención, conocidas como Point-of-Care (POC), se definen como métodos diagnósticos diseñados para ser realizados cerca del lugar donde se encuentra el paciente o la población evaluada, sin necesidad de infraestructura de laboratorio compleja. El término *point-of-care* hace referencia precisamente a este enfoque descentralizado, cuyo objetivo principal es generar resultados rápidos, accesibles y clínicamente accionables, es decir, resultados que puedan ser utilizados de manera inmediata para la toma de decisiones clínicas, preventivas o de salud pública (84,85).

En el ámbito de la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas, los POC adquieren una relevancia particular debido a las características propias de la exposición a estos contaminantes. La mayoría de las exposiciones a plomo, mercurio, cadmio y arsénico son crónicas, se desarrollan a lo largo del tiempo y cursan frecuentemente de manera subclínica, es decir, sin signos o síntomas evidentes en las etapas iniciales. Esta condición favorece el subdiagnóstico y retrasa la implementación de medidas de control o intervención, especialmente en poblaciones vulnerables (86–88).

Desde una perspectiva de salud pública, la utilidad de los POC radica en su capacidad para facilitar la identificación temprana de individuos o comunidades en riesgo, permitiendo la implementación de estrategias de vigilancia epidemiológica, monitoreo ambiental y seguimiento clínico. La detección oportuna resulta especialmente crítica en contextos con acceso limitado a laboratorios centralizados, como zonas rurales, áreas periurbanas o escenarios de exposición ocupacional, donde las barreras logísticas y económicas dificultan el uso de técnicas instrumentales convencionales (89–91).

Las pruebas POC basadas en inmunoensayos utilizan la interacción específica entre un bioreceptor inmunológico generalmente anticuerpos y el analito de interés para generar una señal detectable. En comparación con métodos analíticos de referencia como la espectrometría de absorción atómica (AAS) o la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), los inmunoensayos POC presentan ventajas operativas claras: simplicidad en el procedimiento, tiempos de respuesta cortos (habitualmente inferiores a 30 minutos), mínimo requerimiento de equipamiento y potencial portabilidad, características que los hacen compatibles con su uso en terreno o en entornos clínicos de baja complejidad (92–95).

Sin embargo, estas ventajas operativas se acompañan de limitaciones inherentes al desempeño analítico, particularmente relevantes en el caso de los metales pesados. Desde el punto de vista inmunológico, los metales son analitos de baja masa molecular y escasa antigenicidad, lo que impide su reconocimiento directo por el sistema inmune. Como consecuencia, los POC inmunológicos para metales pesados deben emplear formatos de inmunoensayo competitivo, en los cuales la señal

generada es inversamente proporcional a la concentración del metal presente en la muestra (96–98).

Estas características influyen directamente en parámetros críticos del desempeño analítico, tales como la sensibilidad, definida como la capacidad del ensayo para detectar bajas concentraciones del analito; el límite de detección (LOD), que corresponde a la menor concentración detectable con fiabilidad; y la reproducibilidad, entendida como la consistencia de los resultados entre mediciones repetidas. La evaluación de estos parámetros resulta esencial al analizar la evidencia científica disponible sobre POC inmunológicos para metales pesados, especialmente cuando se consideran aplicaciones clínicas o de vigilancia poblacional (99–101).

Con el fin de estandarizar la evaluación de este tipo de pruebas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso inicialmente los criterios ASSURED (*Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and Robust, Equipment-free, Deliverable*), orientados a guiar el desarrollo de pruebas diagnósticas adecuadas para entornos con recursos limitados. Posteriormente, este enfoque evolucionó hacia el modelo REASSURED, que incorpora criterios adicionales como Real-time connectivity (conectividad en tiempo real), Ease of specimen collection (facilidad en la toma de muestra) y Environmental friendliness (sostenibilidad ambiental). Estos criterios resultan particularmente pertinentes para la evaluación de ensayos de flujo lateral aplicados a la detección de metales pesados en humanos, dado su potencial uso en programas de vigilancia clínica, ocupacional y ambiental (102–105).

3.6 Pruebas inmunológicas aplicadas a la detección de metales pesados

Los ensayos de flujo lateral (Lateral Flow Assays, LFA) constituyen una de las plataformas más utilizadas en el desarrollo de pruebas inmunológicas en el punto de atención, debido a su arquitectura simple, rapidez de ejecución y facilidad de interpretación visual. Desde una perspectiva inmunológica, su aplicación en la detección de metales pesados presenta desafíos particulares, dado que estos analitos carecen de las propiedades estructurales necesarias para inducir una respuesta inmune directa (106–108).

Los metales pesados son moléculas de baja masa molecular y no poseen epítomos inmunogénicos reconocibles por el sistema inmune adaptativo. Por esta razón, no actúan como inmunógenos completos, sino como haptenos, es decir, moléculas que solo adquieren antigenicidad cuando se unen covalentemente a proteínas transportadoras, como albúmina sérica bovina (BSA) o hemocianina de lapa (KLH). La formación de estos conjugados metal–proteína permite su procesamiento por células presentadoras de antígeno y la posterior generación de anticuerpos específicos, fundamento central de los inmunoensayos para metales pesados (109–112).

Debido a la naturaleza haptena de los metales, los LFA no pueden emplear formatos de inmunoensayo tipo sándwich, los cuales requieren analitos con al menos dos epítomos distintos. En su lugar, se utilizan formatos de inmunoensayo competitivo, en los que el analito presente en la muestra compite con un conjugado metálico inmovilizado en la membrana por los sitios de unión del anticuerpo marcado. En este esquema, la señal generada en la línea de prueba es inversamente proporcional

a la concentración del metal presente en la muestra biológica, lo que constituye una diferencia conceptual clave respecto a los LFA convencionales para antígenos proteicos (113–115).

Desde el punto de vista inmunológico, la afinidad del anticuerpo por el complejo metal–ligando y su especificidad frente a iones metálicos estructuralmente relacionados son determinantes críticos del desempeño analítico del ensayo. La reactividad cruzada representa una de las principales limitaciones, especialmente en matrices biológicas complejas que pueden contener múltiples metales o iones con propiedades químicas similares. Este fenómeno puede dar lugar a falsos positivos o a una sobreestimación de la concentración del analito objetivo (116–118).

Adicionalmente, factores propios de la matriz biológica, como la presencia de proteínas séricas, sales, variaciones de pH o agentes quelantes endógenos, pueden interferir con la interacción antígeno–anticuerpo, alterando la cinética de unión y la intensidad de la señal. Estas interferencias inmunológicas y fisicoquímicas deben considerarse de manera sistemática al evaluar el desempeño de los LFA aplicados a muestras humanas (119–121).

Con el fin de mejorar la especificidad, estabilidad y robustez de los ensayos, la literatura reporta el uso de anticuerpos monoclonales de alta afinidad, así como la exploración de bioreceptores alternativos, entre ellos aptámeros y proteínas recombinantes diseñadas racionalmente. Estas estrategias reflejan una tendencia emergente hacia el desarrollo de plataformas inmunológicas más precisas y

adaptadas a las particularidades de la detección de analitos metálicos en el contexto del diagnóstico en el punto de atención (122–125).

3.7 Ensayos de flujo lateral y tecnologías emergentes

Los ensayos de flujo lateral aplicados a la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas representan la convergencia entre la inmunotoxicología, el inmunodiagnóstico y las tecnologías de diagnóstico en el punto de atención. Estas plataformas han sido desarrolladas principalmente para la detección de metales de alta relevancia toxicológica, como plomo, mercurio, cadmio y arsénico, empleando matrices biológicas como sangre total, suero, orina y, en menor medida, saliva y sudor (126–129).

Desde el punto de vista analítico, los LFA inmunológicos reportados en la literatura muestran una variabilidad considerable en parámetros clave, tales como sensibilidad, límite de detección y tiempo de respuesta, los cuales dependen del tipo de bioreceptor utilizado, el diseño del inmunoensayo competitivo y el sistema de marcaje empleado. Los marcadores más comunes incluyen nanopartículas de oro coloidal, nanopartículas fluorescentes y etiquetas magnéticas, cada una con implicancias específicas en la intensidad de la señal, la estabilidad del ensayo y la posibilidad de lectura instrumental (130–133).

En términos generales, los tiempos de respuesta de los LFA oscilan entre 5 y 20 minutos, lo que los hace compatibles con su aplicación en escenarios clínicos, ocupacionales y comunitarios. No obstante, en comparación con los métodos instrumentales de referencia, como ICP-MS o AAS, los LFA presentan limitaciones

inherentes en cuanto a sensibilidad absoluta y capacidad de cuantificación precisa, particularmente en concentraciones cercanas a los valores guía establecidos para la exposición humana (134–136).

Desde una perspectiva inmunológica, estas limitaciones se explican en parte por la dependencia de interacciones antígeno–anticuerpo de afinidad finita, la presencia de reactividad cruzada y la influencia de la matriz biológica sobre la señal final del ensayo. Asimismo, la estabilidad de los anticuerpos frente a variaciones de temperatura, humedad y almacenamiento constituye un factor crítico para su uso en entornos descentralizados y de bajos recursos (137–139).

A pesar de estas restricciones, los LFA inmunológicos han demostrado ser herramientas valiosas para tamizaje, vigilancia poblacional y monitoreo preliminar de la exposición, especialmente cuando se integran en estrategias de salud pública orientadas a la detección temprana de riesgos ambientales. Su carácter rápido, portable y de bajo costo permite su aplicación repetida y a gran escala, complementando pero no sustituyendo a las técnicas analíticas convencionales (140–142).

La literatura reciente evidencia una evolución significativa en el desarrollo de LFA para metales pesados, impulsada por la incorporación de lectores portátiles acoplados a teléfonos inteligentes, sistemas de amplificación de señal y bioreceptores alternativos de mayor estabilidad. Estas innovaciones buscan mejorar la sensibilidad, la trazabilidad de los datos y la conectividad en tiempo real, alineándose con los criterios REASSURED y posicionando a los LFA como

herramientas con potencial impacto en la vigilancia clínica y de salud pública frente a la exposición humana a metales pesados (143–146).

IV. METODOLOGÍA

Protocolo y registro

Para dar respuesta a la pregunta de investigación se utilizó la metodología Scoping Review, también conocida como revisión sistemática exploratoria, siguiendo el marco metodológico propuesto para este tipo de estudios en el área de la salud (147). Este tipo de diseño metodológico resulta especialmente adecuado para mapear de manera amplia la evidencia científica disponible, identificar vacíos de conocimiento y describir el estado actual del desarrollo y aplicación de los ensayos inmunológicos de flujo lateral, desde una perspectiva inmunológica, en el contexto de su uso como pruebas en el punto de atención para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas.

El presente trabajo se elaboró conforme a la guía PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) (148), con el objetivo de asegurar transparencia, reproducibilidad y rigor metodológico. Cabe señalar que, al tratarse de una revisión de alcance, no se requiere un registro previo en bases como PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas) (149).

La presente tesis se desarrolló en el marco del proyecto financiado por PROCENCIA-CONCYTEC denominado “Desarrollo de tres prototipos de ensayos inmunocromatográficos para la detección rápida de cadmio, mercurio y arsénico en muestras de orina”. La revisión de alcance constituyó uno de los

productos académicos contemplados en la propuesta aprobada y recibió apoyo financiero a través de dicho proyecto.

El financiamiento otorgado permitió el desarrollo de las actividades de investigación asociadas a la presente tesis. No obstante, por tratarse de una revisión de alcance, el estudio se basó exclusivamente en la recopilación, selección y análisis de evidencia científica publicada, siguiendo la metodología PRISMA-ScR. Asimismo, la interpretación de los hallazgos, la elaboración de los resultados y las conclusiones fueron realizadas por la autora bajo criterios académicos y científicos.

Criterios de elegibilidad

La estrategia de inclusión y exclusión se definió teniendo en cuenta los elementos PCC (Población, Concepto, Contexto). En la Tabla 1 se presentan los criterios específicos aplicados para seleccionar los estudios incluidos y excluidos en esta revisión.

Tabla 1

Criterios para determinar la elegibilidad

Elemento	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Población	Estudios que evalúen, desarrollen o validen ensayos inmunológicos de flujo lateral aplicados como pruebas en el punto de atención para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas (sangre, orina, saliva, sudor, cabello, entre otras).	Estudios realizados exclusivamente en matrices no humanas (agua, suelo, alimentos u otras) sin validación ni aplicación en muestras biológicas humanas.
Concepto	Ensayos inmunológicos de flujo lateral basados en mecanismos de	Técnicas analíticas convencionales o

	reconocimiento antígeno–anticuerpo, orientados a la detección o cuantificación de metales pesados (Pb, Cd, Hg, As, entre otros), incluyendo formatos de inmunoensayo competitivo	instrumentales sin componente inmunológico o sin adaptación a formatos de flujo lateral o punto de atención (por ejemplo, AAS, ICP-MS o XRF en su configuración estándar).
Contexto	Estudios publicados entre 2000 y 2025, desarrollados en entornos de laboratorio, clínicos o de campo, con aplicación directa o potencial en la vigilancia de la exposición humana a metales pesados.	Publicaciones fuera del periodo definido o sin relación con la evaluación de la exposición humana a metales pesados.
Tipos de evidencia	Artículos originales con datos experimentales, publicados en revistas científicas indexadas, con texto completo disponible en inglés o español.	Revisiones narrativas no sistemáticas, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos, patentes sin validación experimental y preprints sin revisión por pares.

Nota: Elaboración propia

Fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se realizó en cuatro bases de datos principales: PubMed, Scopus, Web of Science y Embase. Estas plataformas fueron seleccionadas por su cobertura multidisciplinaria y por incluir literatura biomédica. El rango de búsqueda comprendió desde el 1 de enero de 2000 hasta el 5 de diciembre de 2025.

No se aplicó búsqueda de bola de nieve, priorizando únicamente los registros identificados en las bases seleccionadas. La estrategia de búsqueda fue revisada y

validada por un especialista en gestión de información científica, quien verificó la pertinencia de los descriptores y operadores utilizados.

Estrategias de búsqueda

La estrategia de búsqueda integró términos controlados, como Medical Subject Headings (MeSH), junto con palabras clave libres, adaptadas de manera específica a cada base de datos consultada. El algoritmo general combinó estos términos mediante operadores booleanos, optimizando la recuperación de estudios relevantes. Además, se aplicaron filtros para restringir los resultados a publicaciones comprendidas entre los años 2000 y 2025, limitadas a artículos científicos en idioma inglés o español, con acceso a texto completo.

Tabla 2

Estrategias de búsqueda para Scopus

No	Estrategia de búsqueda	Archivos
#1	TÍTULO-ABS-CLAVE (metal* O “Metal pesado*” O “Metal, pesado” O Contaminante* O “Contaminante ambiental*” O Tóxico* O “Tóxico ambiental*” O Xenobiótico*)	6.578.121
#2	TÍTULO-ABS-CLAVE (Arsénico* O “Trióxido de arsénico” O Arsenit O Arseniato O “ Ácido monometilarsónico ” O “ Ácido dimetilarsínico ” O “Óxido de trimetilarsina” O Arsenobetaina O “Arsénico inorgánico” O “Arsénico orgánico” O “Arsénico monometilado” O “ Arsénico dimetilado ” O “Arsénico trimetilado”)	132.875
#3	TÍTULO-ABS-CLAVE (Cadmio O “Cloruro de cadmio” O “Dicloruro de cadmio” O “Compuestos de cadmio” O “Óxido de cadmio” O “Sulfato de cadmio” O “Sulfuro de cadmio” O “Carbonato de cadmio” O “Ion de cadmio”)	287.395
#4	TÍTULO-ABS-CLAVE (Mercurio O “Compuesto de mercurio*” O “Mercurio metálico” O “Mercurio inorgánico” O “Mercurio orgánico” O “Metilmercurio” O “Cloruro de mercurio” O “Etilmercurio” O “Alquilmercurio” O “Cloruro de mercurio”)	393.286
#5	TÍTULO-ABS-CLAVE (Plomo O “Compuesto de plomo*” O “Tetraetilo de plomo” O “Cloruro de plomo” O “Óxido de plomo” O “Acetato de plomo” O “Sulfuro de plomo (II)” O “Diacetato de plomo” O “Monóxido de plomo”)	3.805.427
#6	TÍTULO-ABS-CLAVE (Bioensayo* O “Ensayo de flujo lateral” O “Prueba de flujo lateral” O “ Punto de atención” O "Ensayo biológico" O "Ensayos biológicos" O "Ensayos biológicos" O "Ensayo biológico" O "Ensayos biológicos" O "Prueba inmunocromatográfica" O "Prueba rápida" O "Prueba rápida inmunológica " O Inmunocromatografía O "Cromatografía de afinidad" O "Cromatografía de bioafinidad " O " Cromatografía de bioafinidad ")	226.122
#7	TÍTULO-ABS-CLAVE (Muestra* O “Muestra humana*” O Orina O “Muestra de orina” O Sangre O “Muestra de sangre” O Fluido O “Fluido biológico” “Matriz biológica” O “Orina humana” O “Sangre humana” O “Fluido humano”)	71.732
#8	# 1 O # 2 O # 3 O # 4 O # 5	9.209.321
#9	# 6 Y # 7 Y # 8	527
#10	#9 Y AÑO PUBLICITARIO = 2025	33

Nota: Elaboración propia

Tabla 3
Estrategias de búsqueda para Embase

No	Estrategia de búsqueda	Archivos
#1	metal *: ab ,ti,kw OR 'metal pesado*': ab,ti,kw OR 'metal, pesado': ab,ti,kw OR contaminante*: ab,ti,kw OR 'contaminante ambiental*': ab,ti,kw OR tóxico*: ab,ti,kw OR 'tóxico ambiental*': ab,ti,kw OR xenobiótico*: ab,ti,kw	1.989.632
#2	Arsénico *:ab ,ti,kw O “Trióxido de arsénico”:ab,ti,kw O Arsénico:ab,ti,kw O Arsenato:ab,ti,kw O “Ácido monometilarsónico”:ab,ti,kw O “Ácido dimetilarsínico”:ab,ti,kw O “Óxido de trimetil arsina”:ab,ti,kw O Arsenobetaína:ab,ti,kw O “Arsénico inorgánico”:ab,ti,kw O “Arsénico orgánico”:ab,ti,kw O “Arsénico monometilado”:ab,ti,kw O “Arsénico dimetilado”:ab,ti,kw O “Arsénico trimetilado”:ab,ti,kw	47.663
#3	Cadmio: ab, ti, kw O “Cloruro de cadmio”: ab, ti, kw O “Dicloruro de cadmio”: ab, ti, kw O “Compuestos de cadmio”: ab, ti, kw O “Óxido de cadmio”: ab, ti, kw O “Sulfato de cadmio”: ab, ti, kw O “Sulfuro de cadmio”: ab, ti, kw O “Carbonato de cadmio”: ab, ti, kw O “Ion de cadmio*”: ab, ti, kw	69.445
#4	Mercurio: ab , ti, kw O “Compuesto de mercurio*”: ab, ti, kw O “Mercurio metálico”: ab, ti, kw O “Mercurio inorgánico”: ab, ti, kw O “Mercurio orgánico”: ab, ti, kw O “Metilmercurio”: ab, ti, kw O “Cloruro de mercurio”: ab, ti, kw O “Etilmercurio”: ab, ti, kw O “Alquilmercurio”: ab, ti, kw O “Cloruro mercúrico”: ab, ti, kw	64.123
#5	Plomo: ab , ti, kw O “Compuesto de plomo*”: ab, ti, kw O “Tetraetilo de plomo”: ab, ti, kw O “Cloruro de plomo”: ab, ti, kw O “Óxido de plomo”: ab, ti, kw O “Acetato de plomo”: ab, ti, kw O “Sulfuro de plomo (II)”: ab, ti, kw O “Diacetato de plomo”: ab, ti, kw O “Monóxido de plomo”: ab, ti, kw	1.123.267
#6	Bioensayo*: ab,ti,kw O “Ensayo de flujo lateral”: ab,ti,kw O “Prueba de flujo lateral”: ab,ti,kw O “ Punto de atención” O "Ensayo biológico": ab,ti,kw O "Ensayos biológicos": ab,ti,kw O "Ensayos biológicos": ab,ti,kw O "Ensayo biológico": ab,ti,kw O "Ensayos biológicos": ab,ti,kw O " Ensayos biológicos ": ab,ti,kw O "Prueba inmunocromatográfica": ab,ti,kw O "Prueba rápida": ab,ti,kw O " Prueba rápida inmunológica ": ab,ti,kw O Inmunocromatografía: ab,ti,kw O "Cromatografía de afinidad": ab,ti,kw O "Cromatografía de bioafinidad ": ab,ti,kw O " Cromatografía de bioafinidad ": ab,ti,kw	187.207
#7	Muestra *: ab ,ti,kw O “Muestra humana*”: ab,ti,kw O orina:ab,ti,kw O “Muestra de orina”: ab,ti,kw O sangre:ab,ti,kw O “Muestra de sangre”: ab,ti,kw O Líquido: ab,ti,kw O “Fluido biológico”: ab,ti,kw “Matriz biológica”: ab,ti,kw O “Orina humana”: ab,ti,kw O “Sangre humana”: ab,ti,kw O “fluido humano”: ab,ti,kw	48.789
#8	# 1 O # 2 O # 3 O # 4 O # 5	5.065.101
#9	# 6 Y # 7 Y # 8	151

#1 0	#9 Y [2025]/ py	8
---------	-----------------	---

Nota: Elaboración propia

Tabla 4

Estrategias de búsqueda para Web of Science

No.	Estrategia de búsqueda	Archivos
#1	TS = (metal* O “Metal pesado*” O “Metal, pesado” O Contaminante* O “Contaminante ambiental*” O Tóxico* O “Tóxico ambiental*” O Xenobiótico*)	3.476.212
#2	TS = (Arsénico* O “Trióxido de arsénico” O Arsenit O Arseniato O “Ácido monometilarsónico ” O “ Ácido dimetilarsínico ” O “Óxido de trimetilarsina” O Arsenobetaína O “Arsénico inorgánico” O “Arsénico orgánico” O “Arsénico monometilado” O “ Arsénico dimetilado ” O “Arsénico trimetilado”)	77.785
#3	TS = (Cadmio O “Cloruro de cadmio” O “Dicloruro de cadmio” O “Compuestos de cadmio” O “Óxido de cadmio” O “Sulfato de cadmio” O “Sulfuro de cadmio” O “Carbonato de cadmio” O “Ion de cadmio”)	146.386
#4	TS = (Mercurio O “Compuesto de mercurio*” O “Mercurio metálico” O “Mercurio inorgánico” O “Mercurio orgánico” O “Metilmercurio” O “Cloruro de mercurio” O “Etilmercurio” O “Alquilmercurio” O “Cloruro de mercurio”)	112.287
#5	TS = (Plomo O “Compuesto de plomo*” O “Tetraetilo de plomo” O “Cloruro de plomo” O “Óxido de plomo” O “Acetato de plomo” O “Sulfuro de plomo (II)” O “Diacetato de plomo” O “Monóxido de plomo”)	4.154.865
#6	TS = (Bioensayo* O “Ensayo de flujo lateral” O “Prueba de flujo lateral” O “ Punto de atención” O “Ensayo biológico” O “Ensayos biológicos” O “Ensayos biológicos” O “Ensayo biológico” O “Ensayos biológicos” O “Prueba inmunocromatográfica” O “Prueba rápida” O “Prueba rápida inmunológica ” O Inmunocromatografía O “Cromatografía de afinidad” O “Cromatografía de bioafinidad ” O “Cromatografía de bioafinidad ”)	157.991
#7	TS = (Muestra* O “Muestra humana*” O Orina O “Muestra de orina” O Sangre O “Muestra de sangre” O Fluido O “Fluido biológico” “Matriz biológica” O “Orina humana” O “Sangre humana” O “Fluido humano”)	7.223.876
#8	# 1 O # 2 O # 3 O # 4 O # 5	7.781.104
#9	# 6 Y # 7 Y # 8	10.470
#10	#6 Y #7 Y #8 y 2025 (Años de publicación)	612

Nota: Elaboración propia

Evaluación del cumplimiento PRISMA-ScR

El proceso para seleccionar los estudios se llevó a cabo siguiendo las pautas establecidas por el diagrama de flujo PRISMA 2020, que ofrece un marco estandarizado para documentar y transparentar las etapas de identificación, cribado, evaluación de elegibilidad e inclusión de las fuentes (150).

Todos los registros recuperados mediante las búsquedas fueron exportados al software Rayyan QCRI, el cual facilitó la eliminación de duplicados y permitió una gestión colaborativa del proceso de cribado entre los revisores (151).

La selección se desarrolló en dos etapas:

Cribado Preliminar: Dos revisores examinaron de manera independiente los títulos y resúmenes de los artículos, descartando aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos previamente.

Revisión a texto completo: Los estudios considerados potencialmente elegibles fueron evaluados en su totalidad. Las diferencias entre los revisores se resolvieron mediante consenso y, de ser necesario, con la participación de un tercer revisor.

Gestión de datos

La recolección y sistematización de datos se realizó siguiendo un protocolo estandarizado para asegurar uniformidad y trazabilidad en todo el proceso de revisión. Se empleó una matriz de extracción diseñada para esta investigación, con campos estructurados que permitieron registrar información clave de cada artículo, en concordancia con los objetivos específicos del estudio.

La matriz de extracción de datos incluyó las siguientes variables: primer autor, año de publicación, país de origen del estudio, diseño de investigación, tipo de población o muestra analizada, tipo de ensayo inmunológico de flujo lateral evaluado, principios inmunológicos involucrados (mecanismos de reconocimiento antígeno–anticuerpo, formato de inmunoensayo competitivo y tipo de bioreceptor), metal pesado detectado, tipo de matriz biológica humana utilizada y los principales parámetros de desempeño analítico reportados.

Con el fin de asegurar la exactitud y la reproducibilidad del proceso, la extracción de datos fue llevada a cabo de manera independiente por cuatro revisores (SAG, NCT, JIC y JRS). En los casos donde existieron discrepancias en la interpretación o transcripción de la información, un revisor adicional (JRR) resolvió el desacuerdo. Posteriormente, los datos consolidados fueron verificados para asegurar su integridad antes del análisis.

Además, cada estudio fue evaluado en términos de calidad metodológica utilizando la lista de verificación del Joanna Briggs Institute (JBI) para estudios de precisión diagnóstica (ver Tabla 7).

La evaluación se realizó de forma cualitativa, clasificando los estudios según el grado de cumplimiento de los criterios metodológicos en tres categorías:

- **Alta calidad metodológica:** el estudio cumplió de manera adecuada con la mayoría de los criterios establecidos, presentando bajo riesgo de sesgo.
- **Calidad metodológica moderada:** el estudio cumplió parcialmente con los criterios, con algunas limitaciones o información insuficiente en aspectos clave.
- **Baja calidad metodológica:** el estudio presentó deficiencias importantes en el diseño, la ejecución o el reporte, que podrían comprometer la validez de sus resultados.

Finalmente, se construyó un diagrama de flujo PRISMA-ScR, con el propósito de representar de forma visual las etapas de selección, inclusión y exclusión de artículos, así como la procedencia de las fuentes analizadas.

Síntesis de resultados

La síntesis de los resultados se realizó mediante una combinación de análisis narrativo y representación gráfica, lo que permitió identificar patrones, tendencias y vacíos de conocimiento relacionados con la caracterización inmunológica de los ensayos de flujo lateral aplicados como pruebas inmunológicas en el punto de atención para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas.

Consideraciones éticas

Este estudio se basó exclusivamente en la revisión de literatura publicada, por lo que no implicó la recolección de datos primarios de sujetos humanos o animales.

Sin embargo, se respetaron los siguientes principios éticos:

1. Confidencialidad y privacidad: Los datos extraídos se gestionaron de manera confidencial y se utilizaron únicamente con fines académicos.
2. Transparencia: Los resultados se presentaron de forma objetiva, sin alterar la información original.

Consentimiento informado: Al no realizarse intervenciones directas en personas, no fue necesario obtener consentimiento informado para este estudio. No obstante, se

verificó que los estudios revisados contaran con el consentimiento informado adecuado según corresponda en cada caso.

V. RESULTADOS

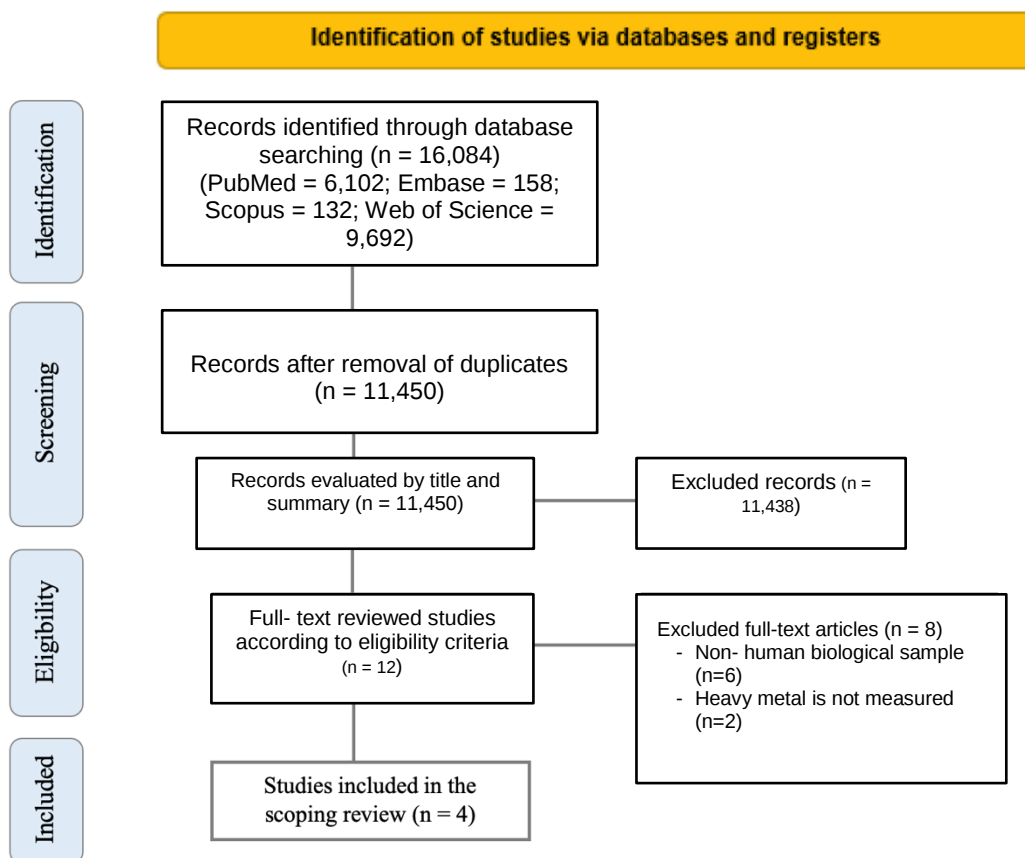
Selección de fuentes de evidencia

Se identificaron un total de 16 084 registros mediante búsquedas en las bases de datos Scopus, Web of Science, Embase y PubMed. Tras la eliminación de duplicados, se sometieron 11 450 registros al cribado inicial por título y resumen. En esta etapa, se excluyeron 11 438 registros por no cumplir con los criterios de inclusión relacionados con el concepto, el contexto y el tipo de evidencia.

Posteriormente, diez artículos fueron evaluados a texto completo, de los cuales cuatro estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis cualitativa final. El proceso de selección se resume en la Figura 1, de acuerdo con la guía PRISMA-ScR.

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA-ScR para determinar la inclusión de artículos en el estudio



Nota. Adaptado de PRISMA 2020 Flow Diagram for New Systematic Reviews.

En concordancia con la PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR), esta revisión de alcance fue elaborada siguiendo rigurosamente sus 22 ítems, que abarcan desde la identificación del tipo de estudio en el título hasta la descripción de las conclusiones y fuentes de financiamiento.

Se verificó el cumplimiento de cada elemento de la lista de verificación, asegurando la inclusión de:

- Un título identificativo del tipo de estudio.
- Un resumen estructurado con antecedentes, objetivos, criterios de elegibilidad, fuentes de evidencia, métodos, resultados y conclusiones.
- La justificación y objetivos claramente definidos en la introducción.
- Una descripción exhaustiva de las fuentes de información, estrategia de búsqueda, criterios de elegibilidad, proceso de selección y métodos de extracción de datos.
- La presentación detallada de los resultados, incluyendo características de las fuentes, evaluación del riesgo de sesgo y síntesis narrativa.
- Una discusión que resume la evidencia, identifica limitaciones y formula conclusiones vinculadas a los objetivos de la revisión.

La correspondencia exacta de cada ítem con la sección y página del manuscrito se presenta en la tabla 5 (Lista de verificación PRISMA-ScR), lo que asegura transparencia, reproducibilidad y trazabilidad del proceso de revisión.

Tabla 5

Lista de verificación PRISMA-ScR

SECCIÓN	ARTÍCULO	PRISMA-ELEMENTO DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN DE ScR	REPORTADO EN LA PAGINA #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión de alcance.	Página 1.
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya (según corresponda): antecedentes, objetivos, criterios de elegibilidad, fuentes de evidencia, métodos de elaboración de gráficos, resultados y conclusiones relacionados con las preguntas y los objetivos de la revisión.	Página 2.
INTRODUCCIÓN			
Razón fundamental	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo ya conocido. Explique por qué las preguntas y los objetivos de la revisión se prestan a un enfoque de revisión de alcance.	Sección de Antecedentes (página 3), párrafos 82 a 125.
Objetivos	4	Proporcionar una declaración explícita de las preguntas y los objetivos que se abordan con referencia a sus elementos clave (por ejemplo, población o participantes,	Sección de antecedentes (página 3), párrafo 127 hasta 129.

SECCIÓN	ARTÍCULO	PRISMA-ELEMENTO DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN DE ScR	REPORTADO EN LA PAGINA #
		conceptos y contexto) u otros elementos clave relevantes utilizados para conceptualizar las preguntas y/o los objetivos de la revisión.	
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión; indique si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, una dirección web); y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	Subsección “Registros de protocolo y estrategia de búsqueda” (página 3), párrafos 137 a 138.
Criterios de elegibilidad	6	Especifique las características de las fuentes de evidencia utilizadas como criterios de elegibilidad (por ejemplo, años considerados, idioma y estado de publicación) y proporcione una justificación.	Apartado “Criterios de elegibilidad y estudios de selección” (pág. 4), párrafos 152 a 156.
Fuentes de información*	7	Describa todas las fuentes de información en la búsqueda (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura y contacto con los autores para identificar fuentes adicionales), así como la fecha en que se ejecutó la búsqueda más reciente.	Subsección “Registros de protocolo y estrategia de búsqueda” (página 4), párrafos 140 a 147.
Buscar	8	Presentar la estrategia de búsqueda electrónica completa	Apartado “Registros de protocolo y

SECCIÓN	ARTÍCULO	PRISMA-ELEMENTO DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN DE ScR	REPORTADO EN LA PAGINA #
		para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	estrategia de búsqueda” (páginas 3 y 4), párrafos 147 a 148.
Selección de fuentes de evidencia†	9	Indique el proceso de selección de fuentes de evidencia (es decir, selección y elegibilidad) incluidas en la revisión del alcance.	Apartado “Criterios de elegibilidad y estudios de selección” (página 4), párrafos 152 a 156.
Proceso de creación de gráficos de datos‡	10	Describa los métodos para representar gráficamente los datos de las fuentes de evidencia incluidas (por ejemplo, formularios calibrados o formularios que han sido probados por el equipo antes de su uso, y si la representación gráfica de los datos se realizó de forma independiente o por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	Apartado “Gestión de datos” (páginas 4 y 5), párrafos 168 a 183.
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos y todas las suposiciones y simplificaciones realizadas.	Apartado “Gestión de datos” (página 4), párrafos 169 a 172.
Evaluación crítica de fuentes individuales de evidencia§	12	Si se hace, proporcione una justificación para realizar una evaluación crítica de las fuentes de evidencia incluidas; describa los métodos utilizados y cómo se	Apartado “Gestión de datos” (página 4), párrafos 185 a 195.

SECCIÓN	ARTÍCULO	PRISMA-ELEMENTO DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN DE ScR	REPORTADO EN LA PAGINA #
		utilizó esta información en cualquier síntesis de datos (si corresponde).	
Síntesis de resultados	13	Describa los métodos de manejo y resumen de los datos que se graficaron.	Apartado “Gestión de datos” (página 4), párrafos 172 a 173.
RESULTADOS			
Selección de fuentes de evidencia	14	Indique el número de fuentes de evidencia examinadas, evaluadas para determinar su elegibilidad e incluidas en la revisión, junto con los motivos de las exclusiones en cada etapa, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	Apartado “Selección de estudios” (pág. 5), párrafos 207 a 241.
Características de las fuentes de evidencia	15	Para cada fuente de evidencia, presente las características para las cuales se graficaron los datos y proporcione las citas.	Subsecciones “Características de los estudios incluidos” (páginas 5 a 8), párrafos 245 a 249.
Evaluación crítica dentro de las fuentes de evidencia	16	Si se hace, presente datos sobre la evaluación crítica de las fuentes de evidencia incluidas (ver punto 12).	Subsecciones “Riesgo de sesgo” (página 9), párrafos 254 a 270.
Resultados de fuentes individuales de evidencia	17	Para cada fuente de evidencia incluida, presente los datos relevantes que se graficaron y que se relacionan con las preguntas y los objetivos de la revisión.	Subsección “Características de los estudios incluidos” (página 6), párrafo 250.
Síntesis de resultados	18	Resumir y/o presentar los resultados de los	Apartado “Síntesis de resultados”

SECCIÓN	ARTÍCULO	PRISMA-ELEMENTO DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN DE ScR	REPORTADO EN LA PAGINA #
		gráficos en relación con las preguntas y los objetivos de la revisión.	(pág. 9 y 10), párrafos 273 a 293.
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	19	Resumir los resultados principales (incluyendo una descripción general de los conceptos, temas y tipos de evidencia disponibles), vincularlos con las preguntas y objetivos de la revisión y considerar la relevancia para los grupos clave.	Sección de Discusión (páginas 10 y 11), párrafos 296 a 300.
Limitaciones	20	Analice las limitaciones del proceso de revisión del alcance.	Apartado “Limitaciones y fortalezas” (pág. 11 y 12), párrafos 356 a 365.
Conclusiones	21	Proporcionar una interpretación general de los resultados con respecto a las preguntas y objetivos de la revisión, así como las posibles implicaciones y/o próximos pasos.	Sección de Conclusiones (página 11), párrafos 369 a 380.
FONDOS			
Fondos	22	Describa las fuentes de financiación de las fuentes de evidencia incluidas, así como las fuentes de financiación de la revisión de alcance. Describa la función de los financiadores de la revisión de alcance.	Sección “Financiamiento” (página 12), párrafos 384 a 389.

Nota. Lista de verificación PRISMA-ScR, JBI = Instituto Joanna Briggs; PRISMA- ScR = Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y extensión de metaanálisis para revisiones de alcance.

Características generales de los estudios incluidos

Los cuatro estudios correspondieron a investigaciones experimentales orientadas al desarrollo y validación de ensayos inmunológicos de flujo lateral para la detección de metales pesados en matrices biológicas humanas.

Los metales evaluados fueron:

- Plomo (Pb^{2+}): 3 estudios
- Cobre (Cu^{2+}): 1 estudio

Las matrices biológicas incluyeron:

- Orina: 3 estudios
- Suero: 1 estudio

Todos los estudios emplearon formato competitivo, coherente con la naturaleza hapteno-dependiente de los analitos.

Resultados según los objetivos específicos

Objetivo específico 1

Identificar los ensayos inmunológicos de flujo lateral reportados en la literatura científica entre los años 2000 y 2025 para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas.

En los cuatro estudios incluidos (100%), se identificaron ensayos inmunológicos de flujo lateral estructurados bajo el formato competitivo indirecto.

Características comunes:

- Membrana de nitrocelulosa con línea de prueba y línea de control (4/4).
- Uso de anticuerpos marcados con nanopartículas (4/4).
- Migración capilar como mecanismo de desplazamiento del conjugado (4/4).

En relación con el bioreceptor:

- Anticuerpos monoclonales: 3 estudios.
- Anticuerpos policlonales: 1 estudio.

Ningún estudio utilizó formatos tipo sándwich ni estrategias no inmunológicas dentro de los criterios de inclusión.

La totalidad de los dispositivos fueron diseñados para aplicación en punto de atención, con configuración portátil y lectura visual directa.

Objetivo específico 2

Describir los principios inmunológicos que sustentan estos ensayos, incluyendo el diseño de haptenos, la conjugación metal-proteína, los mecanismos de reconocimiento antígeno-anticuerpo y los formatos competitivos empleados.

En los cuatro estudios (100%), el fundamento inmunológico se basó en el tratamiento del metal como hapteno, requiriendo conjugación a una proteína portadora para inducir respuesta inmune.

Hallazgos específicos:

- Descripción del proceso de generación del anticuerpo: 4/4 estudios.
- Mención explícita de proteína portadora utilizada en inmunización: 3/4 estudios.
- Evaluación formal de reactividad cruzada frente a otros metales: 2/4 estudios.
- Reporte cuantitativo de constante de afinidad (K_a o K_D): 0/4 estudios.

El principio competitivo fue consistente en todos los estudios, estableciendo una relación inversa entre intensidad de señal y concentración del metal.

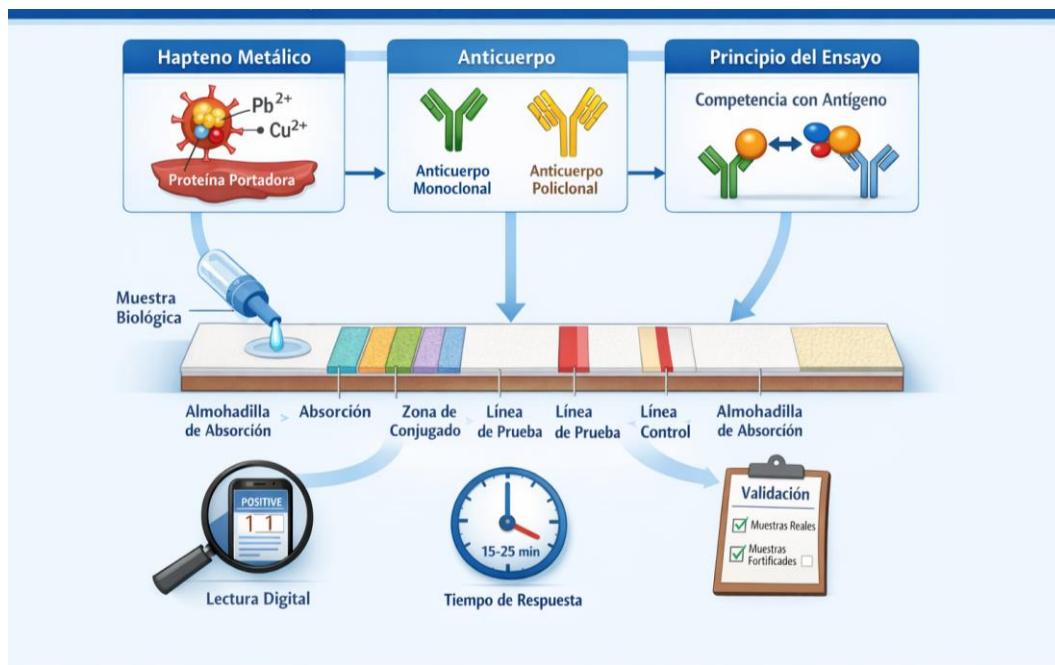
Se observó que, aunque todos los estudios reconocen la importancia de afinidad y especificidad, la caracterización inmunoquímica profunda (constantes de afinidad, estudios cinéticos detallados) fue limitada o no reportada.

Con base en los principios inmunológicos identificados en los estudios incluidos, se elaboró un modelo conceptual que sintetiza la estructura funcional común de los ensayos inmunológicos de flujo lateral reportados.

La Figura 2 representa de manera esquemática la relación entre la naturaleza hapteno-dependiente del metal, la generación del anticuerpo específico y el funcionamiento del formato competitivo en el dispositivo LFA.

Figura 2.

Modelo conceptual inmunológico de los ensayos de flujo lateral para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas.



Nota. Elaboración propia basada en los principios inmunológicos descritos en los estudios incluidos.

Objetivo específico 3

Describir las características inmunológicas reportadas, tales como afinidad, especificidad, reactividad cruzada y estabilidad del sistema inmunoquímico.

En relación con las características inmunológicas, los estudios analizados evidenciaron que el desempeño de los ensayos de flujo lateral estuvo estrechamente condicionado por la calidad del bioreceptor empleado, particularmente la afinidad y especificidad de los anticuerpos utilizados para el reconocimiento de los conjugados metal-proteína. Dado el carácter no inmunogénico de los metales

pesados, la mayoría de las plataformas se basó en formatos de inmunoensayo competitivo, donde la optimización del conjugado y del anticuerpo constituyó el determinante principal de la sensibilidad analítica.

La reactividad cruzada fue evaluada en la mayoría de los estudios mediante pruebas frente a metales estructuralmente similares, evidenciándose variabilidad en los niveles de especificidad. En algunos casos, se reportaron interferencias parciales atribuibles a similitudes en la configuración electrónica o propiedades químicas de los iones metálicos, lo que subraya la necesidad de mejorar el diseño inmunoquímico para reducir falsos positivos.

En cuanto a la estabilidad del sistema inmunoquímico, los estudios señalaron la importancia de las condiciones de almacenamiento y del tipo de marcador empleado (oro coloidal, nanopartículas fluorescentes u otros sistemas). Sin embargo, la evaluación sistemática de estabilidad a largo plazo fue limitada, y ningún estudio reportó análisis interlaboratorio que permitiera estimar la robustez del sistema bajo diferentes condiciones operativas.

Respecto a la reproducibilidad, tres de los cuatro estudios evaluaron la variabilidad intraensayo y dos la variabilidad interensayo, mientras que no se identificaron estudios con validación interlaboratorio. Esta ausencia representa una limitación relevante en términos de estandarización y transferibilidad tecnológica.

Asimismo, solo dos estudios incluyeron validación con muestras biológicas humanas reales, mientras que los restantes utilizaron muestras fortificadas, lo que

podría sobreestimar el desempeño inmunológico debido a la menor interferencia de matriz.

En términos generales, se evidenció que el desempeño analítico estuvo más estrechamente vinculado a la optimización del anticuerpo (afinidad, especificidad y control de reactividad cruzada) y del sistema de señalización (oro coloidal, nanopartículas fluorescentes u otros marcadores), que a modificaciones estructurales del dispositivo. Este hallazgo refuerza la relevancia del componente inmunológico como determinante principal de la sensibilidad y confiabilidad de los LFA para metales pesados.

Objetivo específico 4

Caracterizar el desempeño analítico reportado en los estudios, considerando parámetros como sensibilidad, especificidad diagnóstica, límite de detección y tiempo de respuesta.

Desde el punto de vista del desempeño analítico, el límite de detección (LOD) y el tiempo de respuesta fueron los parámetros más consistentemente reportados (4/4 estudios). Los LOD descritos se situaron en rangos compatibles con niveles de exposición humana ambiental y ocupacional, aunque con variabilidad entre plataformas. Los dispositivos que incorporaron sistemas de amplificación de señal o nanopartículas fluorescentes mostraron límites de detección inferiores en comparación con aquellos basados exclusivamente en oro coloidal.

El tiempo de respuesta osciló entre 15 y 25 minutos, confirmando la aplicabilidad operativa de estos ensayos en contextos de punto de atención. Este parámetro se

mantuvo relativamente homogéneo entre estudios, lo que evidencia que las mejoras en sensibilidad no comprometieron la rapidez diagnóstica.

En relación con la sensibilidad y especificidad diagnóstica, su reporte fue menos frecuente y, en varios casos, indirecto. Los estudios que incluyeron muestras humanas reales proporcionaron estimaciones preliminares de desempeño diagnóstico; sin embargo, aquellos basados en muestras fortificadas limitaron su análisis a parámetros analíticos como el LOD y la reactividad cruzada. Esta situación refleja que el campo aún se encuentra en una fase predominantemente experimental, con insuficiente validación clínica formal.

En conjunto, los resultados muestran que el desempeño de los ensayos de flujo lateral para la detección de metales pesados depende principalmente de la optimización del componente inmunoquímico y del sistema de señalización, más que de modificaciones estructurales del dispositivo. No obstante, la escasa evaluación clínica y la ausencia de estudios multicéntricos constituyen limitaciones relevantes que deben abordarse para consolidar su aplicabilidad en programas de vigilancia de la exposición humana.

Objetivo específico 5

Mapear las principales limitaciones inmunológicas y desafíos metodológicos identificados en la literatura respecto al uso de ensayos de flujo lateral en matrices biológicas humanas.

Las limitaciones identificadas en los estudios incluidos fueron:

Limitaciones inmunológicas

- Reactividad cruzada frente a metales similares: 2/4 estudios.
- Ausencia de cuantificación de constante de afinidad: 4/4 estudios.
- Caracterización incompleta de estabilidad térmica del anticuerpo: 3/4 estudios.

Limitaciones metodológicas

- Tamaño muestral reducido (< 50 muestras): 3/4 estudios.
- Ausencia de validación clínica ampliada: 4/4 estudios.
- Heterogeneidad en protocolos de conjugación y preparación del bioreceptor: 4/4 estudios.

Las limitaciones identificadas evidencian que, aunque los ensayos presentan fundamentos inmunológicos consistentes, la estandarización y validación clínica continúan siendo áreas de desarrollo pendiente.

Tabla 6

Matriz de síntesis comparativa de los estudios incluidos (n = 4)

Variable	Ma et al., 2023(152)	Yen et al., 2022(153)	Wang et al., 2021(154)	Zhang et al., 2020(155)
Metal evaluado	Pb ²⁺	Pb ²⁺	Cu ²⁺	Pb ²⁺
Matriz biológica	Orina	Orina	Suero	Orina
Tipo de anticuerpo	Monoclonal	Monoclonal	Monoclonal	Policlonal
Formato del ensayo	Competitivo indirecto	Competitivo indirecto	Competitivo indirecto	Competitivo indirecto
Proteína portadora reportada	Sí	Sí	No especificado	Sí

Evaluación de reactividad cruzada	Sí	Parcial	No	No
Constante de afinidad reportada	No	No	No	No
Límite de detección (LOD)	Reportado	Reportado	Reportado	Reportado
Evaluación intraensayo	Sí	Sí	No	No
Evaluación interensayo	Sí	No	No	No
Validación en muestras reales	Sí	Sí	No (muestras fortificadas)	No (muestras fortificadas)
Tiempo de respuesta	20 min	17 min	25 min	18 min
Lectura digital asistida	Sí	Sí	No	No
Riesgo de sesgo (JBI)	Bajo	Moderado	Moderado	Alto

Riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios incluidos

La evaluación crítica de los estudios incluidos se realizó utilizando herramientas del Joanna Briggs Institute (JBI), seleccionadas según el tipo de diseño metodológico de cada estudio.

Los resultados de esta evaluación se presentan en la Tabla 7. En general, los estudios incluidos mostraron una calidad metodológica entre moderada y alta, con predominio de bajo riesgo de sesgo en aspectos como la claridad del diseño experimental, la definición de la matriz biológica y la descripción del principio inmunológico.

Sin embargo, se identificaron limitaciones recurrentes, principalmente relacionadas con el tamaño muestral reducido, la ausencia de validación clínica en poblaciones reales, la evaluación incompleta de interferencias y la falta de seguimiento a largo

plazo. Estas limitaciones podrían afectar la generalización de los resultados y su aplicabilidad en contextos clínicos reales.

La clasificación de la calidad metodológica se realizó de manera cualitativa, considerando el cumplimiento de los criterios JBI, categorizándose como alta, moderada o baja.

Tabla 7

Evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios incluidos según criterios JBI

Autor y año	Aspectos metodológicos evaluados	Evaluación global
Ma et al., 2023 (152)	Diseño experimental claramente descrito; matriz biológica definida; validación comparativa externa; análisis estadístico adecuado; tamaño muestral suficiente para evaluación preliminar.	Alta calidad metodológica
Yen et al., 2022 (153)	Diseño metodológico explícito; validación parcial; tamaño muestral limitado; evaluación incompleta de interferencias; ausencia de reporte directo de especificidad.	Calidad metodológica moderada
Wang et al., 2021 (154)	Propuesta metodológica innovadora; adecuada descripción del principio inmunológico; validación externa limitada; preparación de muestra compleja.	Calidad metodológica moderada
Zhang et al., 2020 (155)	Descripción metodológica insuficiente; validación limitada; ausencia de reporte de parámetros críticos de desempeño (sensibilidad, especificidad).	Baja calidad metodológica

Nota: alta calidad (cumplimiento mayoritario de criterios), calidad moderada (cumplimiento parcial) y baja calidad (cumplimiento limitado).

Razones de exclusión de documentos tras la revisión a texto completo

Durante la fase de revisión a texto completo, se evaluaron 8 documentos que inicialmente cumplían con los criterios de selección. No obstante, estos estudios fueron excluidos del análisis final debido a diversas razones metodológicas y temáticas que comprometían la calidad y relevancia del análisis.

Tabla 8

Razones de exclusión de los documentos que fueron sometidos a revisión de texto completo (n= 6).

N°	Título	Año	Revista	Autores	Tipo de método	Muestra evaluada	Naturaleza inmunológica	Decisión metodológica
1	Plataforma analítica colorimétrica basada en papel asistida por teléfono inteligente para la determinación simultánea de iones de bario y estroncio	2024	Journal of the Iranian Chemical Society	Ezaji et al.	Colorimétrico químico	No especifica muestra humana	No inmunológico	Excluido: método fisicoquímico sin uso de anticuerpos ni formato LFA
2	Dispositivo analítico basado en polímero impreso con iones para	2024	Analyst	Chheang et al.	MIP (reconocimiento sintético)	Orina humana	No inmunológico	Excluido: reconocimiento sintético, no inmunoensayo

	cuantificación de Zn ²⁺ en orina							
3	Detección colorimétrica de arsenito mediante nanopartículas de oro	2024	Sensors and Actuators B	Kim et al.	Colorimétrico con nanopartículas	Agua	No inmunológico	Excluido: aplicación ambiental, sin interacción antígeno–anticuerpo
4	Sistema de biodetección óptica vinculado a smartphone	2024	Sensors and Materials	Sarubo et al.	Plataforma óptica	No específica metales	No inmunológico	Excluido: no evalúa metales ni inmunoensayo
5	Kit POC para detección de cromo hexavalente con carbono grafítico	2024	Chemosensors	Maruthupandi & Lee	Fluorescente redox	Ambiental	No inmunológico	Excluido: reacción química sin bioreceptor
6	Aptasensor de fibra óptica plasmónica	2024	Optical and Laser Technology	Wang et al.	Aptasensor SPR	Suero animal / saliva simulada	No inmunológico (aptámero)	Excluido: no usa anticuerpos ni muestras humanas reales
7	Sensor electroquímico portátil para detección de plomo en agua	2025	Biosensors and Bioelectronics	Zhang et al.	Electroquímico	Agua	No inmunológico	Excluido: no utiliza muestras biológicas humanas
8	Plataforma microfluídica	2025	Talanta	Kumar et al.	Microfluídico químico	Agua/ambiente	No inmunológico	Excluido: estudio

	para detección de cadmio en matrices ambientales							ambiental sin aplicación en muestras humanas
--	---	--	--	--	--	--	--	---

Nota: Elaboración propia.

VI. DISCUSIONES

La revisión de alcance realizada permitió caracterizar, desde una perspectiva inmunológica, la evidencia científica disponible entre los años 2000 y 2025 sobre los ensayos de flujo lateral (LFA) empleados para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas, en el marco de su aplicación como pruebas inmunológicas. Los estudios analizados evidencian avances significativos tanto en el diseño de los dispositivos como en su sensibilidad, especificidad y aplicabilidad en diferentes matrices biológicas, incluyendo sangre, orina y leche. En este sentido, Zhang et al. (152) y Li et al. (153) destacan la mejora en la sensibilidad y la especificidad de los ensayos, así como la versatilidad en distintas matrices biológicas.

Al comparar los distintos enfoques tecnológicos, se observa que los LFA convencionales basados en partículas de oro coloidal presentan ventajas en términos de simplicidad, bajo costo y rapidez de interpretación visual, siendo especialmente útiles en entornos de cribado rápido. Wang et al. (154) reportan que estos ensayos mantienen resultados confiables en condiciones de campo; sin embargo, Chen et al. (155) advierten que su límite de detección (LOD) resulta insuficiente para ciertos metales con alta toxicidad incluso a bajas concentraciones, como el cadmio y el mercurio, restringiendo su uso en estudios de exposición humana más precisos.

Por el contrario, los LFA de nueva generación, que incorporan nanopartículas fluorescentes, aptámeros o sistemas híbridos, muestran mejoras notables en

sensibilidad y selectividad, alcanzando niveles comparables a técnicas instrumentales como la espectrometría de masas (ICP-MS). Huang et al. (156) y Kim et al. (157) reportan que estos dispositivos permiten detectar metales en rangos de $\mu\text{g/L}$ hasta fM, ampliando su potencial uso en monitoreo ambiental, estudios epidemiológicos y pruebas clínicas. No obstante, Liu et al. (158) enfatizan que requieren equipos de lectura especializados y presentan un mayor costo, lo que puede dificultar su implementación en entornos con recursos limitados.

La comparación de estrategias de preparación de muestras también revela diferencias importantes: los métodos que incluyen pretratamientos con ácidos y sistemas de eliminación de interferentes logran mejorar la precisión y reproducibilidad de los ensayos, tal como lo señalan Li et al. (153) y Chen et al. (155), mientras que los ensayos directos sin procesamiento previo presentan mayor variabilidad y riesgo de resultados falsos positivos o negativos.

En términos generales, los hallazgos muestran que la evolución de los LFA ha permitido pasar de dispositivos rápidos y económicos hacia sistemas más sensibles y específicos, con aplicaciones potenciales en vigilancia de salud pública, control ambiental y estudios de exposición humana. Esta comparación evidencia la necesidad de equilibrar sensibilidad, costo y facilidad de uso según la finalidad del ensayo, así como la importancia de la estandarización y validación de protocolos para garantizar resultados confiables y reproducibles, como destacan Li et al. (153) y Huang et al. (156).

VII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La principal fortaleza de esta revisión de alcance radica en su enfoque inmunológico sobre los ensayos de flujo lateral (LFA) aplicados como pruebas POC para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas. A diferencia de revisiones previas centradas en métodos instrumentales, se integran conceptos de inmunología, inmunotoxicología y diagnóstico descentralizado, lo que permite analizar críticamente los mecanismos de reconocimiento molecular, los formatos de inmunoensayo competitivo y su influencia en el desempeño analítico de los dispositivos. La metodología aplicada permitió organizar sistemáticamente la evidencia publicada entre 2000 y 2025, facilitando la comparación de enfoques tecnológicos y la identificación de tendencias y vacíos de conocimiento relevantes para la vigilancia de la exposición humana a metales pesados.

Entre las limitaciones más importantes se encuentra la escasa disponibilidad de ensayos inmunológicos POC validados para metales pesados en matrices biológicas humanas, lo que refleja el carácter incipiente del campo. La heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, relacionada con el tipo de metal, la matriz biológica, el diseño del ensayo y los bioreceptores empleados, dificulta la comparación directa entre plataformas. Asimismo, la limitada validación clínica con tamaños muestrales reducidos, ausencia de estudios multicéntricos y comparaciones parciales con métodos de referencia restringe la extrapolación de los resultados a escenarios clínicos y de vigilancia poblacional.

Desde la perspectiva inmunológica, persisten desafíos asociados a la especificidad frente a metales estructuralmente similares, la interferencia de matrices complejas

y la estabilidad de los bioreceptores bajo condiciones de uso en el POC. La evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo se realizó de manera descriptiva, por lo que los resultados deben interpretarse considerando estas limitaciones.

A pesar de estas restricciones, los hallazgos proporcionan una base sólida para orientar investigaciones futuras, fortalecer la validación clínica y promover el desarrollo de pruebas inmunológicas POC más robustas, estandarizadas y confiables, con impacto potencial en la vigilancia ambiental, ocupacional y la protección de la salud pública.

VIII. CONCLUSIONES

La presente revisión de alcance permitió analizar, desde una perspectiva inmunológica, el estado actual de los ensayos de flujo lateral (LFA) aplicados a la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas como pruebas en el punto de atención (POC). Aunque el campo aún se encuentra en desarrollo, la evidencia demuestra avances significativos en sensibilidad, diseño de bioreceptores y adaptación a matrices complejas, lo que confirma su potencial en escenarios clínicos, ocupacionales y de salud pública.

Desde el enfoque inmunológico, la naturaleza no inmunogénica de los metales determina el uso de estrategias indirectas basadas en haptenos y formatos de inmunoensayo competitivo, configurando un marco metodológico específico que diferencia estas plataformas de otros inmunodiagnósticos convencionales. En este contexto, los LFA representan la alternativa tecnológica más viable para su integración en dispositivos descentralizados, especialmente en el análisis de sangre y orina.

No obstante, persisten limitaciones relacionadas con la validación clínica, la estandarización metodológica, la reproducibilidad analítica y la especificidad frente a metales estructuralmente similares. Estas restricciones evidencian la necesidad de fortalecer los procesos de optimización inmunológica y validación comparativa con métodos instrumentales de referencia.

En síntesis, la consolidación de ensayos de flujo lateral inmunológicamente más robustos, respaldados por estudios multicéntricos y evaluaciones en poblaciones

expuestas, será determinante para su posicionamiento como herramientas confiables en la vigilancia de la exposición humana a metales pesados y en la protección efectiva de la salud pública.

IX. RECOMENDACIONES

Se recomienda que futuras investigaciones prioricen el desarrollo y optimización de pruebas inmunológicas en el punto de atención (POC) para la detección de metales pesados en muestras biológicas humanas, con especial énfasis en el perfeccionamiento de inmunoensayos competitivos basados en ensayos de flujo lateral (LFA). Resulta fundamental fortalecer el diseño de conjugados metal–proteína con mayor estabilidad estructural, desarrollar anticuerpos y bioreceptores de alta afinidad y especificidad, e implementar estrategias que reduzcan la reactividad cruzada frente a metales estructuralmente similares. Asimismo, es necesario profundizar en el estudio de la interferencia derivada de matrices biológicas complejas y en la evaluación de la estabilidad funcional de los bioreceptores bajo condiciones reales de uso, con el fin de mejorar la confiabilidad, reproducibilidad y desempeño analítico de los LFA en entornos descentralizados.

Se recomienda, además, impulsar estudios de validación clínica robustos y multicéntricos que evalúen el desempeño analítico y diagnóstico de estas plataformas en poblaciones ambiental y ocupacionalmente expuestas. La estandarización de protocolos preanalíticos y analíticos, la incorporación de sistemas de lectura digital y cuantificación automatizada, así como la comparación sistemática con métodos instrumentales de referencia, serán determinantes para consolidar la aplicabilidad de estas pruebas en programas de vigilancia epidemiológica y salud pública.

Finalmente, se sugiere promover una colaboración interdisciplinaria sostenida entre especialistas en inmunología, química analítica, ingeniería biomédica y autoridades

sanitarias, orientada al desarrollo, validación e implementación regulatoria de pruebas inmunológicas POC. Este enfoque integrador permitirá acelerar la transferencia tecnológica, fortalecer la toma de decisiones basada en evidencia y posicionar a los ensayos de flujo lateral como herramientas estratégicas para la detección temprana y el monitoreo de la exposición humana a metales pesados, contribuyendo de manera directa a la protección de la salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blake DA, Chakrabarti P, Khosraviani M, Hatcher FM, Westhoff CM, Goebel P, et al. Metal binding immunoassay for the detection of lead and other heavy metals. *Environ Sci Technol*. 1996;30(9):2957–63.
2. Liu G, Lin Y. Development of immunoassays for metal ions based on chelate complexes. *Anal Chem*. 2007;79(20):7644–53.
3. Wang J, Lu J, Hocesvar SB, Farias PAM. Immunochemical detection of mercury ions using specific antibodies. *Biosens Bioelectron*. 2011;26(5):2073–8.
4. Chen C, Wang Y, Zhang D. Characterization of monoclonal antibodies against cadmium–chelate complexes for competitive immunoassays. *Anal Biochem*. 2018;546:1–7.
5. Zhang Y, Li X, Chen W. Development of a lateral flow immunoassay for rapid detection of lead in blood samples. *Biosens Bioelectron*. 2015;67:187–92.
6. Sun X, Li H, Wu P. Fluorescent lateral flow immunoassay for quantitative detection of lead in human whole blood. *Talanta*. 2020;217:121071.
7. González-Techera A, Vanrell L, Last JA, Hammock BD, González-Sapienza G. Advances in hapten immunochemistry for small molecule detection. *Front Immunol*. 2015;6:1–12.
8. Pires AC, Soares ND, Andrade NJ, Silva LH, Camilloto GP, Bernardes PC. Immunochemical detection of low molecular weight compounds: principles and challenges. *Food Control*. 2014;36(1):71–9.
9. Rivas GA, Rubianes MD, Rodríguez MC, Ferreyra NF, Luque GL, Pedano ML, et al. Biosensing platforms for rapid detection based on immunochemical principles. *Anal Bioanal Chem*. 2011;401(5):1253–68.
10. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161–1208.
11. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*. 2014;7(2):60–72.

12. Renu K, Chakraborty R, Myakala H, Koti R, Famurewa AC, Madhyastha H, et al. Molecular mechanism of heavy metals-induced toxicity and their health effects. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28:61965–61984.
13. Dietert RR, Piepenbrink MS. Lead and immune function. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(4):359–385.
14. Mishra KP. Lead exposure and its impact on immune system. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2009;16(4):433–444.
15. Luebke RW, Chen DH, Dietert R, Yang Y, King M, Luster MI. The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;217(2):199–210.
16. Liu G, Lin Y. Immunoassay using nanoparticles as labels. *Anal Bioanal Chem*. 2006;387:237–247.
17. Xu Y, Liu L, Zhang Z, Zhang X. Advances in hapten design and antibody production for small molecule immunoassays. *TrAC Trends Anal Chem*. 2019;110:201–213.
18. Posthuma-Trumpie GA, Korf J, van Amerongen A. Lateral flow immunoassay: its strengths, weaknesses, opportunities and threats. *Anal Bioanal Chem*. 2009;393:569–582.
19. Sajid M, Kawde AN, Daud M. Designs, formats and applications of lateral flow assay: a literature review. *J Saudi Chem Soc*. 2015;19(6):689–705.
20. Taranova NA, Berlina AN, Zherdev AV, Dzantiev BB. Competitive lateral flow immunoassay: sensitivity and specificity improvement. *Sensors (Basel)*. 2015;15(3):6845–6866.
21. Bahadır EB, Sezgintürk MK. Lateral flow assays: principles, designs and labels. *TrAC Trends Anal Chem*. 2016;82:286–306.
22. Quesada-González D, Merkoçi A. Nanomaterial-based devices for point-of-care diagnostic applications. *Chem Soc Rev*. 2018;47:4697–4709.
23. Gao Z, Xu M, Hou L, Chen G. Advances in lateral flow immunoassays for heavy metal detection. *Biosens Bioelectron*. 2020;151:111909.
24. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for lead. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2020.

25. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for cadmium. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2012.
26. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for mercury. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2022.
27. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for arsenic. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2024.
28. Dietert RR, Piepenbrink MS. Lead and immune function. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(4):359-385.
29. Mishra KP. Lead exposure and its impact on immune system. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2009;16(4):433-444.
30. Luebke RW, Chen DH, Dietert RR, Yang Y, King M, Luster MI. The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;217(2):199-210.
31. Bernhoft RA. Cadmium toxicity and treatment. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:394652.
32. Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238(3):201-208.
33. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-1208.
34. OMS. Prevención de enfermedades mediante entornos saludables: exposición a metales pesados. Mundo; 2019.
35. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res*. 2008;128(4):501-523.
36. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(8):609-662.
37. Farina M, Rocha JBT, Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life Sci*. 2011;89(15-16):555-563.

38. Bjørklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: current research and emerging trends. *Environ Res.* 2017;159:545-554.
39. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett.* 2002;133(1):1-16.
40. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect.* 2013;121(3):295-302.
41. Lawrence DA, McCabe MJ Jr. Immunomodulation by metals. *Int Immunopharmacol.* 2002;2(2-3):293-302.
42. Selgrade MK, Cooper GS, Devlin RB, Van Loveren H. Biologic markers of immunotoxicity. En: Hayes AW, editor. *Principles and Methods of Toxicology*. 6th ed. Boca Raton: CRC Press; 2014.
43. Descotes J. *Immunotoxicology of drugs and chemicals: an experimental and clinical approach*. Amsterdam: Elsevier; 2017.
44. Luster MI, Portier C, Pait DG, White KL Jr, Gennings C, Munson AE, et al. Risk assessment in immunotoxicology. *Toxicology.* 1992;72(3):209-235.
45. Germolec DR. Sensitivity and predictability in immunotoxicity testing. *Toxicology.* 2004;196(1-2):123-129.
46. Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Moretto A, Colosio C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review. *Toxicology.* 2013;307:123-135.
47. Li Q, Kobayashi M, Kawada T. Immunotoxic effects of environmental pollutants. *J Immunotoxicol.* 2014;11(1):1-8.
48. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:37-50.
49. Tosthuma-Trumpie GA, Korf J, van Amerongen A. Lateral flow immunoassay: its strengths, weaknesses, opportunities and threats. *Anal Bioanal Chem.* 2009;393:569-582.
50. O'Farrell B. Evolution in lateral flow-based immunoassay systems. En: Wong RC, Tse HY, editors. *Lateral Flow Immunoassay*. New York: Humana Press; 2009. p. 1-33.
51. Wong RC, Tse HY, editors. *Lateral Flow Immunoassay*. New York: Humana Press; 2009.

52. Koczula KM, Gallotta A. Lateral flow assays. *Essays Biochem.* 2016;60(1):111-120.
53. Sajid M, Kawde AN, Daud M. Designs, formats and applications of lateral flow assay: a literature review. *J Saudi Chem Soc.* 2015;19(6):689-705.
54. Bahadır EB, Sezgentürk MK. Lateral flow assays: principles, designs and labels. *Trends Anal Chem.* 2016;82:286-306. Drain PK, Hyle EP, Noubary F, et al. Pruebas diagnósticas en el punto de atención en entornos con recursos limitados.
55. Taranova NA, Berlina AN, Zherdev AV, Dzantiev BB. Competitive lateral flow immunoassay: sensitivity and specificity improvement. *Sensors (Basel).* 2015;15(3):6845-6866.
56. Quesada-González D, Merkoçi A. Nanomaterial-based devices for point-of-care diagnostic applications. *Chem Soc Rev.* 2018;47(13):4697-4709.
57. Gao Z, Xu M, Hou L, Chen G. Advances in lateral flow immunoassays for heavy metal detection. *Biosens Bioelectron.* 2020;151:111909.
58. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161-1208.
59. Yetisen AK, Akram MS, Lowe CR. Paper-based microfluidic point-of-care diagnostic devices. *Lab Chip.* 2013;13(12):2210-2251.
60. Cate DM, Adkins JA, Mettakoonpitak J, Henry CS. Recent developments in paper-based microfluidic devices. *Anal Chem.* 2015;87(1):19-41.
61. Whitesides GM. The origins and the future of microfluidics. *Nature.* 2006;442(7101):368-373.
62. Chin CD, Linder V, Sia SK. Commercialization of microfluidic point-of-care diagnostic devices. *Lab Chip.* 2012;12(12):2118-2134.
63. Martinez AW, Phillips ST, Whitesides GM, Carrilho E. Diagnostics for the developing world: microfluidic paper-based analytical devices. *Anal Chem.* 2010;82(1):3-10.
64. Yetisen AK, Akram MS, Lowe CR. Paper-based microfluidic point-of-care diagnostic devices. *Lab Chip.* 2013;13(12):2210-2251.
65. Cate DM, Adkins JA, Mettakoonpitak J, Henry CS. Recent developments in paper-based microfluidic devices. *Anal Chem.* 2015;87(1):19-41.

66. Kumar AA, Hennek JW, Smith BS, Kumar S, Beattie P, Jain S, et al. From the lab to the field: a review of low-cost diagnostic tests for resource-limited settings. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2015;54(20):5836-5853.
67. Drain PK, Hyle EP, Noubary F, Freedberg KA, Wilson D, Bishai WR, et al. Diagnostic point-of-care tests in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(3):239-249.
68. Peeling RW, Mabey D. Point-of-care tests for diagnosing infections in the developing world. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1062-1069.
69. World Health Organization. Human biomonitoring: facts and figures. Geneva: WHO; 2021.
70. National Research Council. Human biomonitoring for environmental chemicals. Washington (DC): National Academies Press; 2006.
71. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):201-228.
72. Esteban M, Castaño A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environ Int*. 2009;35(2):438-449.
73. Gil F, Hernández AF. Toxicological importance of human biomonitoring of metallic and metalloid elements in different biological samples. *Food Chem Toxicol*. 2015;80:287-297.
74. Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(4):253-262.
75. World Health Organization. Guidance on human biomonitoring for exposure assessment. Geneva: WHO; 2021.
76. Wang J. Electrochemical biosensors: towards point-of-care cancer diagnostics. *Biosens Bioelectron*. 2006;21(10):1887-1892.
77. Thévenot DR, Toth K, Durst RA, Wilson GS. Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. *Biosens Bioelectron*. 2001;16(1-2):121-131.
78. Mehrotra P. Biosensors and their applications: a review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6(2):153-159.
79. He Y, Zhang L, Teng D, Wang X, Wang J, Wang J. Advances in biosensors for detection of heavy metal ions. *Trends Anal Chem*. 2018;106:213-225.

80. Liu J, Cao Z, Lu Y. Functional nucleic acid sensors. *Chem Rev.* 2009;109(5):1948-1998.
81. Wang Y, Xu H, Zhang J, Li G. Electrochemical sensors for clinic analysis. *Sensors (Basel).* 2008;8(4):2043-2081.
82. Turner APF. Biosensors: sense and sensibility. *Chem Soc Rev.* 2013;42(8):3184-3196.
83. Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev.* 2012;41(6):2256-2282.
84. Rosi NL, Mirkin CA. Nanostructures in biodiagnostics. *Chem Rev.* 2005;105(4):1547-1562.
85. Quesada-González D, Merkoçi A. Nanomaterial-based devices for point-of-care diagnostic applications. *Chem Soc Rev.* 2018;47(13):4697-4709.
86. Parolo C, Merkoçi A. Paper-based nanobiosensors for diagnostics. *Chem Soc Rev.* 2013;42(2):450-457.
87. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. *Principles of Instrumental Analysis.* 6th ed. Belmont (CA): Thomson Brooks/Cole; 2007.
88. Parsons PJ, Barbosa F Jr. Atomic spectrometry and trends in clinical metal analysis. *Spectrochim Acta Part B Atom Spectrosc.* 2007;62(9):992-1003.
89. Esteban M, Castaño A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environ Int.* 2009;35(2):438-449.
90. Gil F, Hernández AF. Toxicological importance of human biomonitoring of metallic and metalloid elements. *Food Chem Toxicol.* 2015;80:287-297.
91. Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of trace elements in human biological samples. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(4):253-262.
92. Posthuma-Trumpie GA, Korf J, van Amerongen A. Lateral flow immunoassay: its strengths, weaknesses, opportunities and threats. *Anal Bioanal Chem.* 2009;393(2):569-582.
93. Xie X, Hu X, Cao X, et al. Heavy metal ion detection using lateral flow assay technology: principles and applications. *Biosensors (Basel).* 2025;15(7):438.
94. Guo JC, Chen SQ, Guo JH, Ma X. Nanomaterial labels in lateral flow immunoassays for point-of-care testing. *J Mater Sci Technol.* 2021;60:90-104.

95. Panferov VG, Zherdev AV, Dzantiev BB. Post-assay enhancement strategies for highly sensitive lateral flow immunoassay: a critical review. *Biosensors (Basel)*. 2023;13:866.
96. Pedreira J, et al. Comprehensive review of lab-on-a-chip technologies. *Lab Chip*. 2025;XX:1-19.
97. Yao L, Chen Y, Wang R, et al. Rapid and sensitive Hg²⁺ detection using lateral flow assay. *Analyst*. 2022;147:4337-4347.
98. Wang Z, Cheng Y, Tang T, Zhang X, Yuan X. Simultaneous detection of Hg²⁺ and Ag⁺ ions by lateral flow assays. *Microchim Acta*. 2025;192:97.
99. Ren L, Sun J, Ma S, et al. Novel G-quadruplex-based lateral flow assay for lead detection. *Biochem Eng J*. 2025;213:109562.
100. Wang D, Ge C, Lv K, et al. Simple lateral flow biosensor for rapid Pb²⁺ detection. *Chem Commun (Camb)*. 2018;54:13718-13721.
101. Zhang D, Liu Y, Ding J, et al. Label-free DNA-gold nanoparticle assay for arsenic detection. *Microchim Acta*. 2021;188:38.
102. Jin B, Yang Y, He R, Park YI, et al. Smartphone-integrated lateral flow aptamer assay for multiplex detection. *Sens Actuators B Chem*. 2018;276:48-56.
103. Srinivasan S, Ranganathan V, McConnell EM, et al. Aptamer-based colorimetric and lateral flow approaches for toxic metal ion detection. *RSC Adv*. 2023;13:20040-20049.
104. Berlina AN, Komova NS, Zherdev AV, Dzantiev BB. Phenylboronic acid-based selective lead detection in lateral flow test strips. *Anal Chim Acta*. 2021;1155:338318.
105. Mazumdar D, Lan T, Lu Y. Detection of metal ions using DNAzyme-gold nanoparticle lateral flow strips. In: *Biosensors and Biodetection*. New York: Humana Press; 2017. p. 123-138.
106. Fang Z, Huang J, Lie P, et al. Lateral flow nucleic acid biosensor for highly sensitive Cu²⁺ detection. *Chem Commun (Camb)*. 2010;46:9043-9045.
107. Schüling T, Eilers A, Scheper T, Walter J. Aptamer-based lateral flow assays: principles and applications. *AIMS Bioeng*. 2018;5(2):78-102.

- 108.Kumar AA, Hennek JW, Smith BS, et al. From the lab to the field: a review of low-cost diagnostics for resource-limited settings. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015;54:5836-5853.
- 109.Peeling RW, Ejigu GS, et al. Improving connectivity and data capture in point-of-care diagnostics. *Glob Health Sci Pract.* 2020;8(2):161-176.
- 110.World Health Organization. WHO guidelines on point-of-care diagnostics for resource-limited settings. Geneva: WHO; 2021.
- 111.Rodriguez-Lorenzo L, et al. Nanoparticle enhancement strategies for ultrasensitive biosensing. *ACS Nano.* 2016;10(9):7781-7789.
- 112.Posthuma-Trumpie GA, et al. Principles and applications of lateral flow immunoassays: labels and quantitative methods. *Trends Anal Chem.* 2013;45:58-68.
113. Tang Y, et al. Smartphone-based readers improve lateral flow assay quantification. *Biosensors (Basel).* 2019;9(4):98.
- 114.Sapsford KE, et al. Nanomaterials in point-of-care immunoassays. *Chem Rev.* 2013;113(7):1904-1937.
- 115.Dzantiev BB, et al. Lateral flow immunoassays: architecture, mechanisms and optimization. *Biotechnol Adv.* 2014;32(6):141-156.
- 116.Sajid M, Kawde AN, Daud M. Designs, formats and applications of lateral flow assays: a literature review. *J Saudi Chem Soc.* 2015;19(6):689-705.
- 117.Qu R, et al. Improvements in lateral flow immunoassays: roles of fluorescent and magnetic labels. *J Mater Chem B.* 2016;4:5861-5878.
- 118.Rabaan AA, Tirupathi R, et al. Sensitivity enhancement strategies for immunoassays. *Sensors (Basel).* 2021;21(6):2085.
- 119.Yetisen AK, et al. Lateral flow assays: current status and future perspectives. *Lab Chip.* 2013;13(17):3111-3129.
- 120.Laksanasopin T, et al. A smartphone dongle for diagnosis of infectious diseases at the point of care. *Sci Transl Med.* 2015;7(273):273ra15.
- 121.Toley BJ, et al. Hook effect in lateral flow immunoassays and mitigation strategies. *Anal Chem.* 2017;89(17):10022-10029.
- 122.Li Z, et al. Competitive immunoassay formats for small molecules in lateral flow assays. *Anal Chim Acta.* 2019;1078:52-67.

- 123.Koczula KM, Gallotta A. Lateral flow assays. *Essays Biochem.* 2016;60(1):111-120.
124. O'Farrell B. The evolution and future of lateral flow technology. *Diagnostics (Basel).* 2015;5(3):577-581.
- 125.Sajid M, et al. Post-assay signal amplification methods for lateral flow immunoassays. *Biosensors (Basel).* 2022;12(3):110.
- 126.Saxena A, Tripathi S. Fundamentals of point-of-care immunodiagnostics. *Clin Chim Acta.* 2019;494:62-78.
- 127.Lee WG, et al. Engineered receptors for improved lateral flow assays. *Adv Funct Mater.* 2016;26(9):1403-1413.
128. World Health Organization. Human biomonitoring approaches for exposure assessment. Geneva: WHO; 2019.
- 129.Sanchez-Calvo A, Blanco-Lopez MC, Costa-Garcia A. Heavy metal detection using paper-based electrochemical sensors. *Sens Actuators B Chem.* 2020;290:87-92.
- 130.Ayodhya D, et al. Recent advances in metal nanoparticle-based heavy metal ion detection. *Rev Environ Chem.* 2023;100874.
- 131.Salek Maghsoudi A, et al. Recent advances in nanotechnology biosensors for heavy metal detection. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:123-144.
- 132.Sun Y, et al. Sensor development for heavy metal detection: a comprehensive review. DTU Research Report. 2025.
- 133.World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality: heavy metals. 4th ed. Geneva: WHO; 2017.
- 134.Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for arsenic. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2021.
135. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for mercury. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2022.
136. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for lead. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2020.

137. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for cadmium. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
138. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. Handbook on the Toxicology of Metals. 4th ed. Amsterdam: Academic Press; 2015.
139. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-1208.
140. Lawrence DA, McCabe MJ Jr. Immunomodulation by metals. *Int Immunopharmacol*. 2002;2(2-3):293-302.
141. Dietert RR, Piepenbrink MS. Lead and immune function. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(4):359-385.
142. Hultman P, Hansson-Georgiadis H. Mercury-induced autoimmunity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1999;154(3):203-211.
143. Kim KH, Kabir E, Jahan SA. A review on the distribution of heavy metals in the environment and their effects on human health. *J Hazard Mater*. 2016;306:376-385.
144. World Health Organization. Heavy metals and health. Geneva: WHO; 2010.
145. Sandeep K, et al. Point-of-care paper biosensors for waterborne pathogen and contaminant detection. *Anal Chem*. 2019.
146. Yetisen AK, et al. The global impact of lateral flow assays. *Lab Chip*. 2013;13(17):3111-3129.
147. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-473.
148. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):141-146.
149. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
150. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

- 151.Luster MI, Simeonova PP. Mechanisms of immunotoxicity: current concepts and future directions. *Curr Pharm Des*. 2004;10(8):857-867.
- 152.Amdur MO, Doull J, Klaassen CD, editors. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
- 153.Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-1208.
- 154.Genchi G, Sinicropi MS, Carocci A, Lauria G, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3782.
- 155.Zhang D, Liu Y, Ding J, et al. Label-free DNA-gold nanoparticle assay for arsenic detection. *Microchim Acta*. 2021;188:38. Xu Z, Chen L, Zhou Y, Li M, Sun L, Wu D. Arsenic exposure and immunotoxicity: a systematic review. *Toxicol Res (Camb)*. 2020;9(6):779-792.
- 156.Kim KH, Kabir E, Jahan SA. A review on the distribution of heavy metals in the environment and their effects on human health. *J Hazard Mater*. 2016;306:376-385.
- 157.Liu G, Lin Y. Biosensor based on self-assembled nanostructures for electrochemical detection. *Anal Chem*. 2007;79(20):7644-765.
- 158.Liu Y, Zhan L, Qin Z, Sackrison J, Bischof JC. Ultrasensitive and highly specific lateral flow assays for point-of-care diagnosis. *ACS Nano*. 2021;15(3):3593-3611. doi:10.1021/acsnano.0c10087.